

**Untersuchung zur Lernkonsolidierung im Schlaf bei Kindern  
mit nächtlichen subklinischen Sharp waves**

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades

doctor medicinae (Dr. med.)

**vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät  
der Friedrich-Schiller-Universität Jena**

**von Monique Schilling**

**geboren am 27.06.1986 in Lichtenstein**

**Gutachter:**

1. Prof. Dr. med. Ulrich Brandl, Jena
2. Prof. Dr. med. Matthias Schwab, Jena
3. Frau Prof. Dr. med. Regina Trollmann, Erlangen

**Tag der öffentlichen Verteidigung:** 02.04.2013

## Abkürzungsverzeichnis

AASM	American Academy of Sleep Medicine
ADS	Aufmerksamkeits-Defizit-Syndrom
ADHS	Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Syndrom
AVLT	Auditory Verbal Learning Test
BECTS	Benign Childhood Epilepsy with Centrotemporal Spikes
CAP	Cyclic Alternating Pattern
CSWS	Continuous Spikes and Waves during Slow Sleep
DSM IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV
EEG	Elektroenzephalogramm
HIBM	Hereditary Impairment of Brain Maturation
Hz	Hertz
ILAE	International League against Epilepsy
IFSECN	International Federation of Societies for Electroencephalography and Clinical Neurophysiology
IQ	Intelligenzquotient
MEG	Magnetenzephalogramm
MRT	Magnetresonanztomographie
ms	Millisekunden
n. sign.	nicht signifikant
NREM	Non-Rapid-Eye-Movement
NT	Nachttestung
PET	Positronenemissionstomographie
REM	Rapid-Eye-Movement
S-EEG	Schlafentzugs-Schlaf-Elektroenzephalogramm
sign.	signifikant
SPSS	Superior Performing Software System
Suppl.	Supplement
SWS	Slow wave-Schlaf
TCI	Transient cognitive impairment
TT	Tagtestung
VAT	Visueller Assoziationstest
VLMT	Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest
W-EEG	Wach-Elektroenzephalogramm

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>i</b>
<b>Inhaltsverzeichnis .....</b>	<b>ii</b>
<b>1 Zusammenfassung .....</b>	<b>1</b>
<b>2 Einleitung.....</b>	<b>3</b>
2.1 Sharp waves.....	3
2.1.1 Definition.....	3
2.1.2 Vorkommen .....	5
2.1.3 Ätiologie .....	8
2.1.4 Elektroenzephalographisches Bild der Sharp waves .....	9
2.1.5 Neuropsychologische Defizite.....	11
2.2 Schlaf und Gedächtnis .....	19
2.2.1 Physiologie des Schlafs .....	19
2.2.2 Einteilung der Gedächtnisformen .....	22
2.2.3 Schlafabhängige Lernkonsolidierung .....	23
<b>3 Ziele der Arbeit .....</b>	<b>32</b>
<b>4 Methodik .....</b>	<b>33</b>
4.1 Studiendesign .....	33
4.2 Studienpopulation.....	34
4.2.1 Patientengruppe .....	34
4.2.2 Probandengruppe .....	37
4.3 Neuropsychologische Tests .....	39
4.3.1 Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT) .....	39
4.3.2 Visueller Assoziationstest.....	42
4.3.3 Konkreter Testablauf .....	45
4.4 Statistik.....	47
<b>5 Ergebnisse .....</b>	<b>49</b>
5.1 Rahmenbedingungen .....	49
5.1.1 Studienpopulation.....	49
5.1.2 Testzeiten.....	50
5.2 Ergebnisse der neuropsychologischen Tests .....	51
5.2.1 Ergebnisse des VLMT .....	51
5.2.2 Ergebnisse des VAT .....	62
5.2.3 Zusammenfassung der Ergebnisse.....	69

<b>6 Diskussion</b>	<b>71</b>
6.1 Diskussion der Methodik	71
6.2 Interpretation der Ergebnisse	74
6.2.1 Leistungsniveau der Probanden und Patienten	74
6.2.2 Leistungsunterschiede innerhalb der Gruppen	75
6.2.3 Vergleich des Leistungsunterschieds	79
6.2.4 Antwort auf die zentrale Fragestellung	80
6.3 Hemisphärenvergleich	84
<b>7 Schlussfolgerungen</b>	<b>87</b>
<b>Literatur- und Quellenverzeichnis</b>	<b>iv</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>xvi</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>xvii</b>
<b>Anhang</b>	<b>xviii</b>
A) Einverständniserklärung	xviii
B) Bildkarten des VAT	xix
C) Testblätter für die einzelnen Sitzungen	xx
D) Vergleich der Altersverteilung in den beiden Gruppen	xxvi
E) Vergleich der Ergebnisse von Mädchen und Jungen	xxvii
E) 1) Ergebnisse von Mädchen und Jungen im VLMT	xxvii
E) 2) Ergebnisse von Mädchen und Jungen im VAT	xxix
<b>Danksagung</b>	<b>xxx</b>
<b>Ehrenwörtliche Erklärung</b>	<b>xxxii</b>

# 1 Zusammenfassung

Epilepsietypische Potentiale in Form von „rolandischen“ Sharp Waves stellen ein gemeinsames elektroenzephalographisches Merkmal der benignen Partialepilepsien des Kindesalters dar. Sie zeigen typischerweise eine ausgeprägte Aktivierung im Schlaf. Neben dem Elektroenzephalogramm verbindet diese Epilepsieformen ein ausgesprochen günstiger Verlauf in Bezug auf die zerebralen Anfälle. Die betroffenen Kinder erleiden meistens nur wenige Anfälle und die Erkrankung remittiert spontan mit Eintritt in die Pubertät. Jedoch weisen diese Patienten häufig kognitive und neuropsychologischen Defizite in Form von Teilleistungs- bzw. kognitiven Störungen auf. Diese scheinen vor allem die verbalen Funktionen zu betreffen, jedoch wurden auch Schwächen unter anderem der visuellen Wahrnehmung, der Motorik oder der Körperkoordination beschrieben (Staden et al. 1998, Gross-Selbeck et al. 2004, Monjauze et al. 2005, Scabar et al. 2006). Der zu Grunde liegende Pathomechanismus hierfür ist noch nicht ausreichend geklärt. Auffällig ist eine ausgeprägte Korrelation zwischen der Quantität der nächtlichen Aktivierung der Sharp waves und der Ausprägung der kognitiven Beeinträchtigungen (Baglietto et al. 2001, Piccinelli et al. 2008).

Dabei wird dem ungestörten Schlaf nach dem aktuellen Forschungsstand eine immer bedeutendere Rolle für die Gedächtnisbildung zugeschrieben. In diesem Zusammenhang konnten zahlreiche Studien belegen, dass der Schlaf zur Festigung zuvor erworbener Gedächtnisinhalte führt und eine Resistenz dieser gegenüber konkurrierenden Informationen fördert (Stickgold et al. 2000, Fenn et al. 2003, Ellenbogen et al. 2006). Folglich hat sich in der Fachwelt der Begriff der schlafabhängigen Lern- bzw. Gedächtniskonsolidierung etabliert. Die vorliegende Arbeit untersucht vor diesem Hintergrund die Fragestellung, ob bei Kindern mit nächtlichen Sharp waves eine Störung der Lernkonsolidierung beobachtet werden kann. Dies könnte folglich einen Erklärungsansatz für die häufig zu beobachtenden Teilleistungsstörungen bieten.

Jeweils 20 gesunde Probanden und 20 Patienten mit bekanntem schlafaktivem Sharp wave-Fokus im Alter von 6 bis 10 Jahren nahmen mehrfach an einer neuropsychologischen Testung teil. Hierfür fanden der Verbale Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT) sowie ein eigens für die Studie entwickelter Visueller Assoziationstest (VAT) Anwendung. Beide Testverfahren bestanden aus einer Lernliste und einer Interferenzliste. Allen Teilnehmern wurden in einer Lernphase die Lernlisten der beiden Tests mehrmals präsentiert und abgefragt. Die Lernphase endete mit der freien Abfrage der Aufgaben nach ca. 20 Minuten. Nach einem etwa zwölfstündigen Intervall begann die zweite Phase mit der einmaligen Darbietung und dem Abruf der Interferenzlisten aus den beiden Tests. Die Interferenzlisten stellten hierbei durch

den vergleichbaren Inhalt zu den Lernlisten aus der Lernphase konkurrierende Informationen dar. Anschließend wurden die Lernlisten erneut abgefragt. Das zwölfstündige Intervall zwischen Lernphase und zweiter Phase lag zum einen über der Nacht, was somit die Nachttestung darstellte, und andermal über den Tag, welche daher als Tagtestung bezeichnet wurde. Zwischen beiden Testungen lagen etwa 6 Wochen. Um Praxiseffekte von der Nacht- auf die Tagtestung zu vermeiden, wurden für die Tagtestung Parallelförmungen beider Tests eingesetzt.

Die Probanden boten über alle Aufgaben hinweg bessere Ergebnisse als die Patienten. Innerhalb der Probandengruppe waren zusätzlich die Leistungen bei Abruf der Lernlisten nach dem Schlafintervall signifikant besser als nach dem Wachintervall (VLMT:  $p=0,005$ ; VAT:  $p=0,002$ ). Gleichzeitig unterliefen den Probanden dabei in beiden Testverfahren weniger Fehler. Zudem war die als Verlust bezeichnete Differenz zum Abruf der Lernlisten vor dem zwölfstündigen Intervall in der Nachttestung deutlich geringer als in der Tagtestung (VLMT:  $p=0,001$ ; VAT:  $p=0,001$ ).

Bei den Patienten zeigten sich in Bezug auf diese Parameter sowohl im VLMT als auch im VAT keine Unterschiede zwischen Nacht- und Tagtestung. Der Abruf der Lernlisten nach dem Schlafintervall war vergleichbar zu der Abfrage nach dem Wachintervall (VLMT:  $p=0,133$ ; VAT:  $p=0,144$ ). Ebenso konnten in beiden Testverfahren zwischen Nacht- und Tagtestung keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Fehleranzahl oder des Verlustes beobachtet werden (VLMT:  $p=0,350$ ; VAT:  $p=0,081$ ).

Es konnte in beiden Testverfahren signifikant bestätigt werden, dass für den Verlust der Unterschied zwischen Nacht- und Tagtestung bei den Probanden größer war als bei den Patienten (VLMT:  $p=0,022$ ; VAT:  $p=0,042$ ).

Die Ergebnisse der Probandengruppe legen daher die Schlussfolgerung nahe, dass auch schon bei Kindern im Grundschulalter die schlafabhängige Lernkonsolidierung beobachtet werden kann. Im Gegensatz dazu lassen die Resultate der Kinder mit nächtlichen Sharp waves keine gedächtnisfestigende Wirkung des Schlafs erkennen. Der signifikante Unterschied zwischen den beiden Gruppen weist folglich darauf hin, dass bei Kindern mit nächtlichen Sharp waves die schlafabhängige Lernkonsolidierung gestört ist.

Der Umfang der Studien in diesem Themenbereich lässt die Annahme zu, dass den oft zu beobachtenden Teilleistungs- bzw. kognitiven Störungen bei Kindern mit schlafaktiven Sharp waves ein komplizierter Pathomechanismus zu Grunde liegt. Die vorliegenden Erkenntnisse bieten in diesem Rahmen einen neuartigen und erfolgsversprechenden Ansatz für weitere Forschungsanstrengungen.

## 2 Einleitung

*“Even if it seems to be no matter of dispute about the way in which these discharges [Sharp waves, d. Verf.] appear, much remains however to be known about their significance from the clinical and pathophysiological point of view”* (Blom und Brorson 1966: S. 385).

Obwohl über 40 Jahre alt, hat dieses Zitat bis heute nichts von seiner Aktualität verloren. So ist weithin bekannt, dass Sharp waves ein charakteristisches Merkmal verschiedener, vormals unter dem Begriff der benignen Partialepilepsien des Kindesalters zusammengefasste Epilepsiesyndrome darstellen. Diese Syndrome kennzeichnet ein sehr gutartiger Verlauf der ictalen Symptomatik mit Remission der zerebralen Anfälle in der Pubertät. Allerdings musste das Attribut „benigne“ über die letzten Jahre relativiert werden, da zahlreiche Studien eine erhöhte Prävalenz an Teilleistungs- bzw. kognitiven Störungen bei den betroffenen Kindern enthüllten. Trotz der umfassenden Anzahl an Arbeiten zu diesem Thema ist der zu Grunde liegende Pathomechanismus bis jetzt nicht abschließend geklärt. Insbesondere ist die Rolle der oft subklinisch auftretenden Sharp waves gegenwärtig noch unklar. Allerdings scheint ein Zusammenhang zwischen der ausgeprägten Schlafaktivierung der Sharp waves und den neuropsychologischen Defiziten zu bestehen. Die vorliegende Arbeit versucht sich dieser Thematik mittels eines neuartigen Ansatzes unter Bezug auf aktuelle Erkenntnisse aus der Gedächtnisforschung zu nähern.

In den kommenden Abschnitten werden die Eigenschaften der Sharp waves sowie deren Stellung in den verschiedenen Epilepsieformen kurz umrissen und der gegenwärtige Kenntnisstand über die zu beobachtenden Teilleistungs- bzw. kognitiven Störungen erläutert. Die Vorstellung des aktuellen Wissenstandes über die schlafabhängige Gedächtnisbildung erfolgt in einem zweiten Teil.

### 2.1 Sharp waves

#### 2.1.1 Definition

Sharp waves, im deutschen Sprachraum als "Steile Wellen" übersetzt, werden nach der Definition der International Federation of Societies for Electroencephalography and Clinical Neurophysiology (IFSECN) als Transienten mit spitzem Gipfel beschrieben, die sich deutlich von der Hintergrundaktivität abheben (IFSECN, 1974). Die Hauptkomponente ist bei variierender Amplitude im Allgemeinen negativ. Der Unterschied zu den Spikes, welche die gleiche Charakteristik aufweisen, liegt theoretisch in der längeren Dauer der Sharp Waves. Die Grenze zur Differenzierung zwischen Spike und Sharp wave wurde auf 70ms festgelegt.



Unabhängig von der Dauer des Potentials ist es bei den im Rahmen der Arbeit vorgestellten Krankheitsbildern im deutschen Sprachraum üblich von „Sharp Waves“ zu sprechen. In der englischsprachigen Literatur dominiert hingegen die Bezeichnung als „Spikes“. Die tatsächliche Dauer der Spitzenpotentiale variiert von Patient zu Patient und stellt kein Kriterium der Syndromdiagnose dar. Daher wird hier im folgenden Text der deutschen Konvention folgend immer von Kindern mit Sharp waves bzw. Sharp Wave-Foci gesprochen. Das typische Muster setzt sich bei normaler Hintergrundaktivität meist aus einer hochamplitudigen Sharp wave mit begleitenden Slow waves zusammen, wie aus Abbildung 1 erkennbar ist (Doose et al. 1996). Der eigentlichen Sharp wave mit negativem und positivem Maximum geht in diesem Fall eine hochfrequente positive Welle voraus. Dem positiven Maximum folgen weitere, niedrig-amplitudige Wellen, die sowohl positiv als auch negativ konfiguriert sein können. Durch Überlagerung der letzten positiven Slow waves durch schnellere Wellen können diese bei niedriger Amplitude häufig übersehen werden.

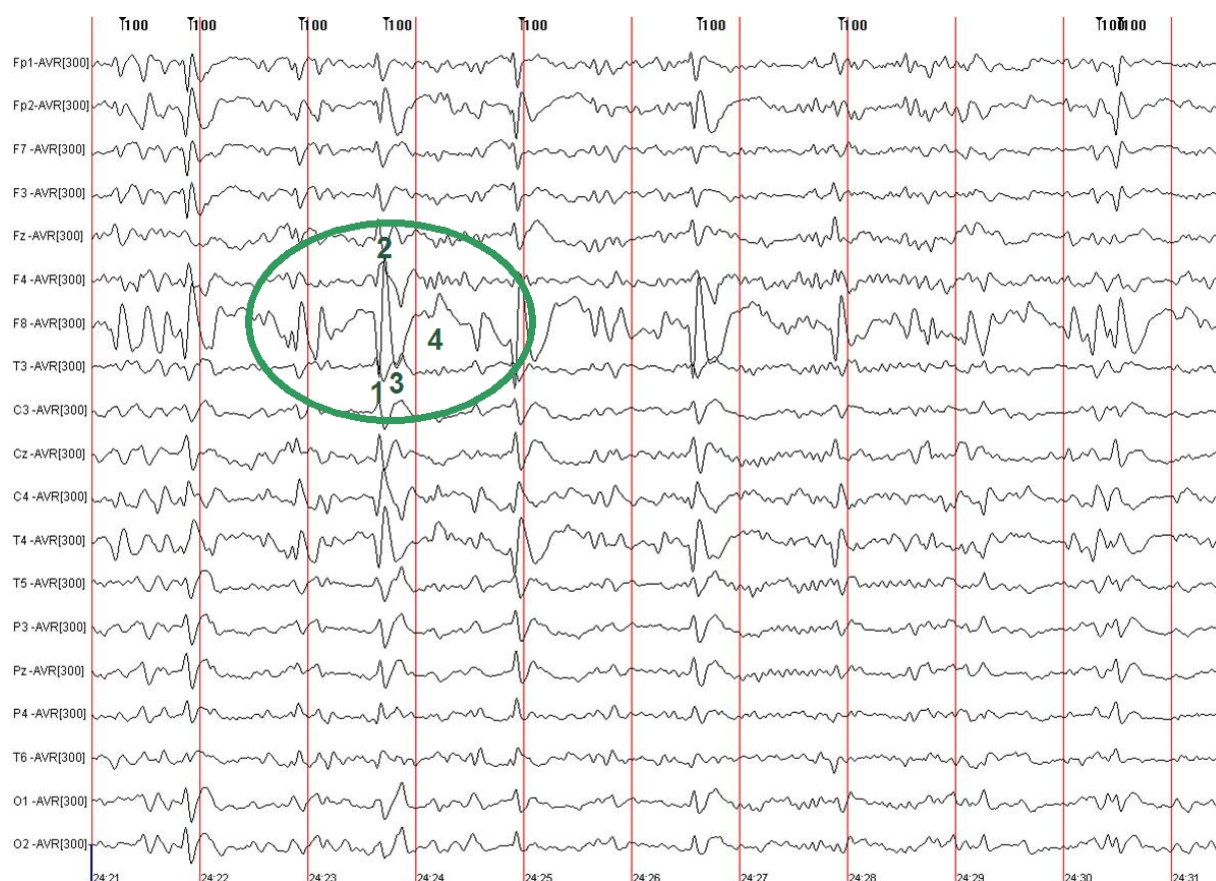


Abbildung 1: EEG-Beispiel aus Schlafstadium 2 mit Markierung der typischen Sharp wave-Struktur: 1 = vorangehende positive Welle, 2 = Negatives Maximum der Sharp wave, 3 = Positives Maximum der Sharp wave, 4 = nachfolgende Slow waves

Die im Elektroenzephalogramm (EEG) sicher identifizierbare paroxysmale Aktivität in Form der Sharp waves weist häufig kein klinisches Korrelat im Sinne eines sichtbaren zerebralen Anfalles auf. Daher wurde hierfür die zusätzliche Beschreibung als „subklinisch“ geprägt (Lerman und Kivity-Ephraim 1981). Es lässt sich in der Literatur ebenso die allgemeine Umschreibung als interiktale Aktivität finden.

### 2.1.2 Vorkommen

Grundsätzlich können Sharp waves bei etwa 1,5% bis 2,4% der klinisch und neuropsychologisch unauffälligen Kinder beobachtet werden (Lombroso 1967, Panayiotopoulos 1999). Vor allem stellen Sharp waves jedoch ein gemeinsames EEG-Muster der benignen Partialepilepsien im Kindesalter dar (Aicardi und Chevrie 1982, Doose et al. 1996). Unter dieser Bezeichnung werden allgemein folgende Syndrome zusammengefasst (Gross-Selbeck 2004):

- Rolando-Epilepsie
- Pseudo-Lennox-Syndrom
- Landau-Kleffner-Syndrom
- Enzephalopathie mit CSWS
- Benigne Partialepilepsie mit affektiver Symptomatik
- Panayiotopoulos-Syndrom
- spät beginnende kindliche Okzipitallappenepilepsie (Gastaut-Typ)
- Benigne Epilepsie des Säuglingsalters (Watanabe)

Die verschiedenen Erkrankungen verbindet neben den typischen Sharp waves ein ausgesprochen positiver Verlauf in Bezug auf die Anfallssituation. Trotz der guten Prognose der zerebralen Anfälle mit Remission in der Pubertät wurde bei den Patienten jedoch eine erhöhte Prävalenz an neuropsychologischen Defiziten beobachtet.

Aus diesem Grund hat sich das Verständnis der benignen Partialepilepsien in den letzten Jahren gewandelt, was sich auch in der aktuellen Klassifikation der International League against Epilepsy (ILAE) widerspiegelt (Berg et al. 2010). So veranschaulicht die neue Bezeichnung als selbstlimitierende Epilepsien des Kindesalters, dass von dem Attribut „benigne“ Abstand genommen wurde. Überdies erfolgte eine Einschränkung der zugehörigen Erkrankungen auf die Rolando-Epilepsie, das Panayiotopoulos-Syndrom und die spät beginnende kindliche Okzipitallappenepilepsie vom Gastaut-Typ. Das Landau-Kleffner-Syndrom sowie die Epilepsie mit Continuous Spikes and Waves during Slow Sleep (CSWS) werden getrennt in die Gruppe der epileptischen Enzephalopathien eingeordnet. Bezüglich des Pseudo-Lennox-Syndroms erfolgte bis jetzt noch keine Anerkennung durch die ILAE als

eigenständiges Krankheitsbild und wird daher in der Klassifikation von 2010 nicht geführt. In der vorliegenden Arbeit wird trotz der genannten Defizite der Begriff der benignen Partialepilepsien bevorzugt, da er umfassender die in den folgenden Abschnitten erläuterten Syndrome einschließt.

#### 2.1.2.1 Rolando-Epilepsie

Die Rolando-Epilepsie – im englischen Sprachraum auch als Benign Childhood Epilepsy with Centrotemporal Spikes (BECTS) geläufig – stellt bei Kindern mit epileptischen Anfällen im Alter von 1 bis 13 Jahren mit einer Inzidenz von etwa 15% den häufigsten Vertreter dar (Blom und Brorson 1966, Panayiotopoulos 1999, Dalla Bernardina et al. 2005, Gobbi et al. 2006). Die grundlegende Charakteristik besteht in dem Nachweis von zentrotemporal gelegenen Sharp waves sowie dem Auftreten von fazialen Partialanfällen bei erhaltenem Bewusstsein im Kindesalter. Typischerweise treten diese als einseitige Anfälle der Gesichtsregion auf, welche sich hauptsächlich als kurzzeitige klonische Kontraktionen der Unterlippe manifestieren. Eine Ausbreitung auf das ipsilaterale Augenlid oder die obere Extremität ist möglich, seltener wird ein Übergang in sekundär generalisierte tonisch-klonische Anfälle beobachtet. Der iktale Verlauf ist insgesamt äußerst günstig. So erleiden 10% aller Kinder mit Rolando-Epilepsie sogar nur einen einzigen Anfall. Charakteristischerweise treten ungefähr 76% aller Anfälle im Schlaf auf, wobei sich das Maximum der Anfälle in den ersten Stunden nach dem Einschlafen oder kurz vor der Aufwachphase präsentiert (Bouma et al. 1997, Panayiotopoulos 1999). Mit Eintritt in die Pubertät kann eine Remission der Anfälle beobachtet werden und mit 18 Jahren gelten ca. 99,8% der Kinder als anfallsfrei (Bouma et al. 1997).

#### 2.1.2.2 Pseudo-Lennox-Syndrom

Das Pseudo-Lennox-Syndrom tritt bei einer Gesamtzahl von 50 Fällen bis zum Jahr 2000 deutlich seltener auf als die Rolando-Epilepsie (Hahn 2000). Gemeinsame Charakteristika der Rolando-Epilepsie und des Pseudo-Lennox-Syndroms umfassen den Beginn im frühen Kindesalter, den Nachweis von Sharp waves mit typischer Struktur im EEG und die Remission sowohl der Anfälle als auch der EEG-Veränderungen in der Pubertät. Im Gegensatz dazu treten jedoch im Verlauf bei den Patienten gehäuft atypische Absencen und myoklonisch-astatische Anfälle verbunden mit Stürzen auf (Aicardi und Chevrie 1982, Fejerman et al. 2000, Hahn et al. 2001). Aufgrund dieser Symptomkonstellation prägten Aicardi und Chevrie den Begriff der „Atypical Benign Partial Epilepsy“ für dieses Krankheitsbild (Aicardi und Chevrie 1982). Schon in einer frühen Phase war aufgrund des

nahezu täglichen Auftretens von anfallsbedingten Stürzen, Myoklonien, atypischen Absencen sowie der diffusen Slow Spike wave-Aktivität im EEG die Ähnlichkeit zum Lennox-Gastaut-Syndrom auffällig. Im Verlauf bürgerte sich daher die Bezeichnung als Pseudo-Lennox-Syndrom ein, auch wenn die Stürze in diesem Fall nicht durch tonische Anfälle wie beim Lennox-Gastaut-Syndrom sondern durch atonisch-astatische Ereignisse ausgelöst werden (Doose und Baier 1989).

#### 2.1.2.3 Landau-Kleffner-Syndrom

Für das Landau-Kleffner-Syndrom wurden bis zum Jahr 2009 immerhin 300 Erkrankungsfälle berichtet (Rudolf et al. 2009). William M. Landau und Frank R. Kleffner beschrieben 1957 erstmals das "Syndrome of Acquired Aphasia" bei Kindern mit epileptischen Anfällen und verbalen Defiziten, was sich jedoch im Verlauf zunehmend unter dem Eponym Landau-Kleffner-Syndrom etablierte (Landau und Kleffner 1957). Die fünf untersuchten Patienten hatten mit Beginn einer ausgeprägten paroxysmalen Aktivität im EEG sowie zerebralen Anfällen verschiedene Sprachdefizite entwickelt, die sich hauptsächlich in Form einer Aphasie manifestierten.

Nur lediglich drei Viertel der Patienten erleiden überhaupt Anfälle, die meist erstmalig um das dritte Lebensjahr auftreten (Hirsch et al. 1990, Deonna 1991, Rossi et al. 1999). Die epileptische Symptomatik wird hierbei, vergleichbar zur Rolando-Epilepsie, von nächtlichen, fokal motorischen Anfällen dominiert (Landau und Kleffner 1957, Panayiotopoulos 1999, Rossi et al. 1999, Massa et al. 2000). Es präsentieren sich aber auch generalisiert tonisch-klonische, sekundär generalisiert tonisch-klonische und myoklonisch-astatische Anfälle sowie atypische Absencen. Wie auch schon bei den vorangegangenen Syndromen ist ein Fortbestehen der Anfälle über das 15. Lebensjahr hinaus sehr selten (Landau und Kleffner 1957, Panayiotopoulos 1999).

#### 2.1.2.4 Enzephalopathie mit CSWS

Ein ebenfalls sehr selten diagnostiziertes Krankheitsbild stellt die Enzephalopathie mit Continuous Spikes and Waves during Slow Sleep (CSWS) dar. Das kennzeichnende Muster mit im Schlaf nahezu kontinuierlich auftretenden, diffusen Spike waves kann zwar sowohl beim Pseudo-Lennox- als auch beim Landau-Kleffner-Syndrom beobachtet werden (Hirsch et al. 1990, Hahn et al. 2001, Gobbi et al. 2006). Von der ILAE wird jedoch die Kombination von CSWS mit Anfällen und kognitiven Störungen vor allem non-verbaler Funktionen unter

dem Begriff „Epileptische Enzephalopathie mit CSWS“ als eigenständiges Krankheitsbild anerkannt (Berg et al. 2010).

Die Anfälle beginnen meist um das vierte bis fünfte Lebensjahr mit einfach fokalen Anfällen im Schlaf (Panayiotopoulos 1999, Tassinari et al. 2005). Mit der Zeit treten jedoch auch zunehmend weitere Anfallsformen wie bilaterale klonische Anfälle, Absencen und tonisch-klonische, fokal motorische oder komplex fokale Anfälle auf. In den folgenden zwei Jahren kann dann mit einer progredienten Verschlechterung des EEG-Befundes bis zu den charakteristischen CSWS eine Verschärfung der Anfallsituation beobachtet werden. Neben einer erhöhten Anfallsfrequenz manifestiert sich bei den Betroffenen ebenfalls eine Änderung im Anfallsmuster mit atypischen Absencen bis hin zum Absence-Status und atonischen Sturzanfällen.

Trotz der Anerkennung durch die ILAE als eigenständige Entität ist bis zum heutigen Zeitpunkt nicht abschließend geklärt, ob die Enzephalopathie mit CSWS nicht doch als eine besonders schwere Ausprägung des Landau-Kleffner- bzw. Pseudo-Lennox-Syndroms anzusehen ist (Dooze 2005).

#### 2.1.2.5 Patienten ohne iktale Symptomatik

Abschließend wurden Sharp waves ebenfalls bei nicht-epilepsiekranken Kindern mit Teilleistungs- bzw. kognitiven Störungen nachgewiesen. Schon 1981 beschrieben Lerman und Kivity-Ephraim den Nachweis dieser subklinischen paroxysmalen Entladungen bei Kindern, die nicht aufgrund von Anfällen, sondern durch unterschiedliche Beschwerden wie Kopfschmerzen, Bettnässen, Lernschwierigkeiten oder Verhaltensstörungen auffielen (Lerman und Kivity-Ephraim 1981). Auch Dooze und Kollegen fanden in Zusammenhang mit Entwicklungsstörungen bei Kindern ohne Epilepsie-Diagnose eine signifikant höhere Rate an Sharp waves als die für die Normalbevölkerung beschriebenen 1,2 bis 2,4% (Lombroso 1967, Dooze et al. 1996).

### 2.1.3 Ätiologie

#### 2.1.3.1 Ätiologie der Sharp waves

Einige Autoren vertreten die Ansicht, dass die Rolando-Epilepsie zusammen mit dem Pseudo-Lennox-Syndrom, dem Landau-Kleffner-Syndrom und der Epilepsie mit CSWS weniger eigenständige Entitäten darstellen, als vielmehr das Spektrum eines Kontinuums widerspiegeln, dem ein gemeinsamer Pathomechanismus zugrunde liegt. Kinder, die ausschließlich Teilleistungs- bzw. kognitive Störungen aufweisen, ohne dass eine iktale

Symptomatik besteht, bilden in diesem Rahmen das gutartige Minimum des Kontinuums (Doose und Baier 1989, Scabar et al. 2006). Als verbindendes Element der verschiedenen Formen wird hierbei das Grundmuster der Sharp waves verstanden, wofür in der Literatur ein autosominal-dominantes Vererbungsmuster mit hoher Penetranz favorisiert wird (Heijbel et al. 1975, Doose et al. 1997, Doose 2005, Bhavna et al. 2007).

Im Jahre 1998 gelang es überdies Hinweise auf eine mögliche Assoziation der Sharp Waves zum Chromosomenabschnitt 15q14 aufzuzeigen (Neubauer et al. 1998). Eine neuere Analyse des gesamten Genoms aus dem Jahre 2009 verwies dagegen auf eine mögliche Verbindung zum kodierenden Gen des Elongator Protein Komplex 4 (ELP4) auf dem Chromosom 11p13 (Strug et al. 2009). Das entsprechende Genprodukt ist involviert in die Transkription und Modifikation der tRNA und trägt im Zuge dessen zur zerebralen Zellmotilität und Migration bei. Somit ist es naheliegend, dass eine Mutation in diesem Gen zu einer erhöhten Anfallsbereitschaft oder Entwicklungsstörung führen könnte. Eine zweifelsfreie Sicherung eines genetischen Korrelats der Sharp waves liegt dessen ungeachtet noch nicht vor.

#### 2.1.3.2 Ätiologie der benignen Partialepilepsien

Die Pathogenese der Epilepsiesyndrome muss von einer genetischen Ursache der Sharp waves getrennt betrachtet werden. Im Allgemeinen wird weitestgehend ein multifaktorielles Erkrankungsmodell favorisiert (Doose und Baier 1989, Doose 2005). Je nach Ausprägungsgrad und zufälliger Kombination der Sharp waves mit weiteren Faktoren für eine erhöhte Anfallsbereitschaft ergibt sich eine erniedrigte Krampfschwelle. Dies resultiert letztendlich in den verschiedenen Krankheitsbildern der benignen Partialepilepsien. Zusätzlich besteht der Verdacht auf einen nicht zu unterschätzenden Einfluss durch epigenetische Faktoren und Umwelteinflüsse (Vadlamundi et al. 2006).

#### 2.1.4 Elektroenzephalographisches Bild der Sharp waves

##### 2.1.4.1 Allgemein

Das charakteristische Bild der Sharp waves mit einem unilateralen Fokus typischerweise über der zentrot temporalen Region ist am deutlichsten bei der Rolando-Epilepsie zu erkennen. In der Literatur wird eine Vielzahl von Synonymen für Sharp waves mit zentrot temporaler Lokalisation verwendet (Panayiotopoulos 1999):

- Centrotemporal Spikes
- Centrotemporal Sharp waves
- Central Sharp waves
- Temporal-central Sharp waves
- Rolandic Spikes
- Rolandic Sharp waves
- Midtemporal Spikes
- Sylvian Sharp waves

Es wurde zwar auch ein Auftreten mehrerer, unabhängiger Foci oder eine Generalisierung der interiktalen Aktivität für die Rolando-Epilepsie beschrieben. Die Angaben hierfür umfassen jedoch eine Bandbreite von 0% bis 54% (Lombroso 1967, Panayiotopoulos 1999). Ferner hat sich für die Sharp waves im Rahmen der Rolando-Epilepsie in den letzten Jahren eine stabile Dipol-Bildung über der zentrotemporalen Region als pathognomonisch herausgestellt (Yoshinaga et al. 1992).

Bewegt man sich im Spektrum der benignen Partialepilepsien weiter fort, verändern sich die typischen Eigenschaften der Sharp waves. So kennzeichnet die interiktale Aktivität beim Pseudo-Lennox-Syndrom zwar immer noch eine überwiegend zentrotemporale Lokalisation. Bei mehr als 80% der Kinder konnten indessen zusätzlich Sharp waves über anderen Kortexregionen beobachtet werden (Fejerman et al. 2001, Hahn et al. 2001). Ferner wurden häufige Lokalisationswechsel sowie ein multifokales Auftreten oder die Generalisierung der Sharp waves beschrieben.

Im Falle des Landau-Kleffner-Syndroms stellt die bilaterale Lokalisation mit häufigem Lokalisationswechsel der interiktalen Aktivität von einer Ableitung zur nächsten dann den Normalzustand dar. Überdies treten neben den Sharp waves auch Spike waves auf (Landau und Kleffner 1957, Hirsch et al. 1990).

Bei Betrachtung der schwersten Ausprägung, der Enzephalopathie mit CSWS, wird zu Beginn der Erkrankung im vierten bis fünften Lebensjahr das EEG zwar noch von fokalen Sharp waves über der fronto- oder zentrotemporalen Region dominiert (Doose et al. 1996, Panayiotopoulos 1999, Tassinari et al. 2005). Mit Fortschreiten der Erkrankung zeigt sich allerdings im Schlaf dann das charakteristische CSWS-Muster mit kontinuierlichen diffusen und bilateralen Spike waves. Diese nehmen entsprechend der Definition über 85% des Non-Rapid-Eye-Movement-(NREM)-Schlafs ein und werden zum Teil als generalisierte Form der Slow waves des Sharp wave-Komplexes verstanden.

#### 2.1.4.2 Aktivierung der subklinischen Entladungen im Schlaf

Kennzeichnend für die Sharp waves ist eine ausgeprägte Aktivierung der paroxysmalen Aktivität im Schlaf. Bei etwa ein Drittel der Patienten sind die typischen EEG-Veränderungen sogar ausschließlich im Schlaf nachweisbar (Lombroso 1967, Panayiotopoulos 1999). Ferner belegten verschiedene Studien der vergangenen Jahre, dass die Schlafaktivierung zwar in allen Schlafstadien auftritt, jedoch besonders im NREM-Schlaf zu beobachten ist (Blom und Heijbel 1975, Dalla Bernardina et al. 1984, Baglietto et al. 2001). Neben einer Amplitudenerhöhung war eine vermehrte Spike-Aktivität pro Minute vor allem in Müdigkeitsphasen und während der frühen Schlafphasen auffällig (Blom und Heijbel 1975, Nishiura und Miyazaki 1976, Baglietto et al. 2001). Weiterhin wurde sowohl eine Fokusverlagerung und bihemisphärische Ausbreitung der interiktalen Aktivität als auch das Auftreten multifokaler Sharp Waves beschrieben (Blom und Heijbel 1975, Nishiura und Miyazaki 1976, Dalla Bernardina et al. 1984, Panayiotopoulos 1999, Méndez und Radtke 2001). Bei Kindern mit Pseudo-Lennox-Syndrom kann dies teilweise bis zum völligen Verlust der typischen Sharp wave-Struktur fortschreiten (Aicardi und Chevrie 1982, Hahn et al. 2001). Bei über 50% dieser Patienten resultiert die Aktivierung in dem Bild des bioelektrischen Status mit irregulären Spike waves oder uniformer Sharp slow wave-Aktivität. Elektroenzephalographisch präsentiert sich damit bei einem Teil der Patienten im NREM-Schlaf nahezu ein CSWS-Muster (Fejerman et al. 2000, Hahn et al. 2001, Fernández-Torre und Otero 2004). Es besteht somit ein fließender Übergang zum Landau-Kleffner-Syndrom mit lang anhaltenden bilateralen, sowohl synchronen als auch unabhängigen Spitzenpotentialen im NREM-Schlaf (Massa et al. 2000). Eine Dauer der paroxysmalen Aktivität über 85% des NREM-Schlafs definiert das Muster der CSWS, wie es insbesondere bei der Epilepsie mit CSWS vorkommt (Panayiotopoulos 1999, Tassinari et al. 2005). Die Spikes treten dabei größtenteils diffus auf, können jedoch auch bilateral lokalisiert sein.

#### 2.1.5 Neuropsychologische Defizite

Ein intensives Interesse an der Assoziation von Sharp waves mit kognitiven Störungen hat in den letzten Jahrzehnten zu zahlreichen Publikationen in diesem Themengebiet geführt, die ein umfangreiches Spektrum der möglichen kognitiven Störungen aufzeigen konnten.

##### 2.1.5.1 Spektrum der kognitiven Defizite

Eine Beeinträchtigung des Gesamt-Intelligenzquotienten scheint im Allgemeinen meist nicht vorzuliegen, wie zahlreiche Untersuchungen bei Kindern mit Rolando-Epilepsie belegen



konnten (Staden et al. 1998, Croona et al. 1999, Deonna et al. 2000, Gross-Selbeck et al. 2004, Clarke et al. 2007, Piccinelli et al. 2008, Fonseca et al. 2009, Völkl-Kernstock et al. 2009). Das Bild der möglichen Störungen von kognitiven Teilbereichen, die mit dem Auftreten der Sharp waves einhergehen, ist im Gegensatz dazu vielgestaltig. Hierbei wird in der pädiatrischen Neurologie von Teilleistungsstörungen gesprochen, wenn kognitive Teilfunktionen bei normalem IQ beeinträchtigt sind oder bei einem verminderten IQ mindestens eine Standardabweichung unter dem Erwartungswert der Subtests beim jeweiligen IQ liegen. **Der Sprachgebrauch der Teilleistungsstörungen entspricht hierbei nicht den in DSM IV definierten Krankheitsbildern.**

### *Patienten ohne iktale Symptomatik*

Die Teilleistungs- oder kognitiven Störungen können das einzige klinische Korrelat der Sharp waves darstellen. Eine umfangreiche Anzahl an Arbeiten konnte mittlerweile vor diesem Hintergrund eine erhöhte Prävalenz an Sharp waves in verschiedenen Patientenkollektiven mit unterschiedlichen neuropsychologischen Auffälligkeiten aufdecken. So wurde von Holtmann und Kollegen eine erhöhte Rate an Sharp waves bei Kindern mit Aufmerksamkeits-Defizit-(Hyperaktivitäts-)Syndrom (AD(H)S) beschrieben (Holtmann et al. 2003). Der beobachtete Anteil an Kindern mit Sharp waves von 5,6% in dieser Patientengruppe lag deutlich über der Häufigkeit von 2,4% der Normalbevölkerung (Lombroso 1967). Weiterhin wurde in einer Studie aus dem Jahr 2006 ein gesteigerter Anteil an Sprachentwicklungsstörungen bei Kindern mit nächtlich aktiven Sharp waves beobachtet (Scabar et al. 2006). Die gleiche Arbeit wies im Umkehrschluss bei Patienten mit Koordinations- und Sprachstörungen in 50% der Fälle einen zentrotemporalen Sharp wave-Fokus im Schlaf nach. Ähnliche Zahlen präsentierte die Arbeitsgruppe um Picard, die bei 26 von 52 Kindern mit diagnostizierter Dysphasie im Schlaf epilepsietypische Potentiale mit lokalisierten oder generalisierten Spikes bzw. Sharp waves, Polyspike waves oder Slow wave-Komplexen beobachtete (Picard et al. 1998). In der Kontrollgruppe ließen sich im Gegensatz dazu nur bei zwei von den insgesamt 20 gesunden Kindern Spikes bzw. Sharp waves im Schlaf-EEG ableiten. Überdies hielt die interiktale Aktivität bei diesen beiden Probanden mit ca. 1% der gesamten Schlafenszeit beträchtlich kürzer an als in der Patientengruppe mit einer Dauer von etwa 20%.

### *Rolando-Epilepsie*

Die Erkenntnisse über die kognitiven Defizite bei der Rolando-Epilepsie belegen ebenfalls ein breites Spektrum der möglichen Teilleistungsstörungen. In einer umfangreichen Analyse von Gross-Selbeck und Kollegen zeigten alle Kinder in irgendeiner Form Hinweise auf kognitive Störungen (Gross-Selbeck et al. 2004). Bei etwa 67% fielen Defizite der Körperkoordination auf, annähernd die Hälfte der Patienten wies eine Sprachentwicklungsstörung auf und acht von 36 Kindern präsentierten Symptome eines ADS. Zusätzlich fielen Störungen der phonologischen Differenzierung, des verbalen Kurzzeitgedächtnisses und des seriellen Denkens sowie Schwächen im graphomotorischen, visuokonstruktiven und visuell-räumlichen Bereich auf. Neben Defiziten in der visuell-räumlichen Wahrnehmung beschreibt eine weitere Arbeit Störungen des nonverbalen Kurzzeitgedächtnisses und der Feinmotorik (Weglage et al. 1997).

Angesichts der Datenlage scheinen die Defizite im verbalen Funktionsbereich zu dominieren (Staden et al. 1998, Croona et al. 1999, Deonna et al. 2000, Völkl-Kernstock et al. 2009). So wiesen in der Untersuchung von Staden und Kollegen ca. 65% der Kinder mit Rolando-Epilepsie eine milde bis moderate Beeinträchtigung der verbalen Funktionen auf, die mehrere Aspekte betrafen (Staden et al. 1998). Sie umfassten unter anderem die Bereiche Lesen, Buchstabieren, auditorisch verbales Lernen, auditorisch verbales Gedächtnis und Ausdruck. Ähnliche Daten gehen aus einem aktuelleren Bericht hervor (Monjauze et al. 2005). Hier fanden sich in dem Kollektiv von Rolando-Patienten bei 56% der Kinder Schwächen im verbalen Bereich, was deutlich höher lag als die 7,8% der standardisierten Kontrollpopulation. Aus den Ergebnissen der verbalen Untertests waren ebenfalls besonders verminderte Leistungen in Ausdruck und Lesen ersichtlich. Gleichermassen konnte in einer amerikanischen Studie in der Patientengruppe ein signifikant höherer Anteil an Kindern mit Sprechstörung und Leseschwäche nachgewiesen werden (Clarke et al. 2007). Während nur 16% der Kontrollgruppe auffällig schlecht im Untertest Lesen abschnitten, lag der Anteil in der Patientengruppe bei 55%. In einer brasilianischen Studie boten ebenfalls etwa die Hälfte der Kinder unterdurchschnittliche Leistungen in den Untertests Schreiben und Lesen (Fonseca et al. 2009). Aus den wenigen Studien, die auch Langzeitbeobachtungen berücksichtigten, war ersichtlich, dass nach Remission der Sharp waves im Pubertätsalter eine Normalisierung oder zumindest Verbesserung der verschiedenen Teilleistungsstörungen eintritt (Deonna et al. 2000, Hommet et al. 2001, Baglietto et al. 2001, Völkl-Kernstock 2009).

### *Pseudo-Lennox-Syndrom*

Weiterhin sind auch Kinder mit Pseudo-Lennox-Syndrom häufig von kognitiven Störungen betroffen. So gelang es Gross-Selbeck bei sieben von acht Patienten eine milde bis schwere Entwicklungsverzögerung vor allem im verbalen Bereich aufzudecken (Gross-Selbeck 1995). Die verbalen Beeinträchtigungen können hierbei Sprachverständnisstörungen, Wortfindungsstörungen sowie Defizite im Wortschatz umfassen, die sich im Verlauf bei bis zu 50% der Kinder manifestieren können (Hahn et al. 2001). Neben den Berichten von Eltern über geistige Verlangsamung und Schulprobleme wurden ebenfalls bei über der Hälfte der Kinder Lern- oder Koordinationsstörungen beschrieben (Aicardi 2000, Fejerman et al. 2000, Hahn et al. 2001). Die Ergebnisse von Hahn und Kollegen lassen aufgrund der hohen Anzahl an Patienten, die eine Schule für Lernbehinderte besuchen, eine Persistenz der mentalen Defizite auch nach Remission der Erkrankung vermuten (Hahn et al. 2001).

### *Landau-Kleffner-Syndrom*

Im Falle des Landau-Kleffner-Syndroms (und auch der Enzephalopathie mit CSWS) stellen die neuropsychologischen Defizite sogar die definierende Symptomatik der Klinik dar (Landau und Kleffner 1957). Dies spiegelt sich auch in dem Synonym „Acquired epileptiform Aphasia“ wider. Die betroffenen Kinder entwickeln anfänglich eine verbal auditorische Agnosie mit Störung der Identifizierung des semantischen Sinns eines akustischen Signals. Die Fehldiagnose der Agnosie als erworbene Hörstörung ist hierbei nicht selten. In der weiteren Entwicklung stellt sich dann zunehmend eine Störung der Sprachproduktion ein. In Extremfällen kann die Symptomatik bis zum kompletten Mutismus fortschreiten. Besonders zu Beginn sind Schwankungen im Schweregrad der Störungen mit plötzlichem Verschwinden der Aphasie und anschließendem Wiederauftreten möglich. Ein Teil der Patienten präsentiert zusätzlich weitere kognitive Defizite bzw. Verhaltensstörungen, welche unter anderem Koordinationsstörungen, Hyperaktivität und Aufmerksamkeitsdefizite einschließen. Dies bestätigte sich auch in der Arbeit von Soprano und Kollegen (Soprano et al. 1994). Hierbei manifestierte sich bei allen zwölf Kindern im Verlauf eine verbal auditorische Agnosie mit nachfolgender Aphasie. Bei 50% der Kinder waren ferner nicht-verbale, mentale Störungen nachweisbar und zwei Drittel zeigten Verhaltensstörungen. Rossi und Kollegen konnten in einer Gruppe von elf Patienten neben den verbalen Defiziten ebenfalls in etwa 36% ein ADS und bei 76% der Fälle Hyperkinesien beobachten (Rossi et al. 1999). Überdies wurde gehäuft über aggressives Verhalten der Kinder berichtet (Massa et al. 2000). Die Datenlage zum aktuellen Zeitpunkt zeigt auf, dass diese kognitiven Störungen auch über die Normalisierung

des EEG-Befundes hinaus anhalten (Mantovani und Landau 1980, Soprano et al. 1994, Rossi et al. 1999). So liegen die aktuellen Angaben über den Anteil an Kindern mit kompletter Remission der neuropsychologischen Symptomatik zwischen 18% bis 55%. Die restlichen Patienten bieten indessen dauerhaft moderate bis schwere sprachliche Störungen oder Aufmerksamkeitsdefizite, Verhaltensstörungen, Hyperkinesien und/oder autistisches Verhalten.

### *Enzephalopathie mit CSWS*

Die Epilepsie mit CSWS geht entsprechend den Definitionskriterien ebenfalls mit schweren kognitiven Defiziten einher, die im Unterschied zum Landau-Kleffner-Syndrom nicht ausschließlich verbale Funktionen betreffen (Tassinari et al. 2005). Im Vorfeld besteht bei etwa 68% der betroffenen Kinder eine unauffällige motorische und neuropsychologische Entwicklung. Mit dem Einsetzen der CSWS im Schlaf-EEG manifestiert sich dann eine globale oder selektive Regression der mentalen Funktionen in Form von Verhaltensstörungen, verbalen Entwicklungsstörungen, Aggressivität, Störungen des Kontaktverhaltens, der Aufmerksamkeit oder der zeitlich-räumlichen Orientierung. Ferner wurden motorische Störungen wie Dystonie, Hyperkinesie und Ataxie beschrieben. Im Extremfall kann diese Regression bis zur schweren geistigen Behinderung oder Demenz fortschreiten. Mit der Normalisierung der EEG-Veränderungen um das elfte Lebensjahr geht auch in diesem Fall zumeist eine Besserung der neuropsychologischen Defizite einher. Dessen ungeachtet erreichen allerdings nur etwa 50% der Patienten eine vollständige Remission (Tassinari et al. 2005). In einer kleineren Studie boten vier von fünf Patienten anhaltende Defizite in Form von frontaler Demenz oder Sprachdefiziten (Veggiotti et al. 2002). Aktuellere Untersuchungen belegen ebenfalls dauerhafte moderate Beeinträchtigungen verschiedener verbaler Leistungen wie Wortflüssigkeit, Satzverständnis und Lesen sowie Verhaltensstörungen bei den Betroffenen (Praline et al. 2003).

#### 2.1.5.2 Ursache der neuropsychologischen Defizite

Es werden in der Literatur verschiedene Modelle als möglicher Pathomechanismus der kognitiven Störungen diskutiert. Von manchen Autoren wurde in diesem Zusammenhang das Konzept der Hereditary Impairment of Brain Maturation (HIBM) beschrieben (Doose und Baier 1989, Doose 2005). Hierbei wird die gestörte Reifung des Gehirns als grundlegender Pathomechanismus angesehen, der sowohl den Sharp waves als auch den kognitiven Defiziten

zu Grunde liegt. Dies bedeutet, dass letzteres nicht eine Folge der Sharp waves darstellt, sondern beide als Symptom einer gemeinsamen Ursache angesehen werden.

Andere Forschungsgruppen vermuten im Gegensatz dazu, dass die subklinischen Entladungen die Ursache der neuropsychologischen Störungen darstellen. So korreliert unter anderem die Ausprägung von Aufmerksamkeitsdefiziten bei Kindern mit Rolando-Epilepsie vielmehr mit den EEG-Veränderungen als mit der Anfallsaktivität (Kavros et al. 2008). Eine vergleichbare Schlussfolgerung ergibt sich auch bei den Patienten mit Pseudo-Lennox-Syndrom, welche nach dem Einsetzen der Sharp waves – aber noch vor dem Beginn der zerebralen Anfälle – verschiedene Entwicklungsstörungen aufweisen (Hahn et al. 2001, Gross-Selbeck 1995). In diesem Patientenkollektiv konnte gleichzeitig eine längere Dauer der Sharp wave-Aktivität im Vergleich zu Patienten ohne Entwicklungsstörungen beobachtet werden. Somit wurden als Ursache der gestörten Entwicklung die subklinischen Entladungen vermutet. Doch auch hier gibt es Unterschiede in dem Erklärungsansatz, auf welche Art und Weise die subklinischen Entladungen in den Teilleistungsstörungen resultieren.

So erklärt die These der Transient Cognitive Impairment (TCI) die Störungen der kognitiven Leistungen eher als kurzzeitiges, klinisches Korrelat der epileptischen Entladungen im Sinne eines „kleinen“ Anfalls (Aldenkamp und Arends 2004, Binnie 2003). Gegen diese Ansicht sprechen jedoch die Ergebnisse einer deutschen Studie, in welcher 22 Kinder mit Rolando-Epilepsie keine signifikanten Leistungsunterschiede in kognitiven Tests darboten, unabhängig von dem Auftreten eines Sharp wave-Fokus im simultan abgeleiteten EEG (Tremmel et al. 2006).

Auch Monjauze und Kollegen verdächtigten die subklinischen Entladungen als Ursache der kognitiven Defizite (Monjauze et al. 2005). In diesem Fall sahen sie allerdings das Auftreten der Sharp waves in einem sensitiven Alter für den Erwerb grundlegender sprachlicher Fähigkeiten als Grund für spätere Störungen dieser Funktionen oder darauf aufbauenden Kompetenzen. Einen übereinstimmenden Erklärungsansatz boten auch Rossi und Kollegen für die verbalen Störungen bei Kindern mit Landau-Kleffner-Syndrom (Rossi et al. 1999). Ihrer Meinung nach wird die Synaptogenese in den für die Sprachentwicklung relevanten kortikalen Regionen durch die annähernd kontinuierliche epileptische Aktivität beeinflusst. Geschieht dies während der für diese kognitive Funktion kritischen Reifungsphase, resultiert daraus die Störung des Spracherwerbs. In diesem Rahmen interpretieren einige Autoren auch die Auswirkungen der interiktalen Aktivität bei der Epilepsie mit CSWS (Veggiotti et al. 2002, Praline et al. 2003). Demgemäß wird vermutet, dass der aktuelle Entwicklungsstand der Hirnreifung bei Beginn des CSWS die Art der neuropsychologischen Beeinträchtigungen

vorgibt. So ist im jungen Alter die Sprachentwicklung noch nicht abgeschlossen. Daher zeigen Kinder mit frühem Beginn der aktiven Phase im EEG meist Defizite im verbalen Bereich, während bei späterem Einsetzen des CSWS weniger Sprachstörungen vorherrschen, sondern eher exekutive Funktionen betroffen sind. Als Grundlage wird vermutet, dass im fortgeschrittenen Alter die Sprachentwicklung weiter ausgereift und damit weniger störanfällig ist. Die Arbeitsgruppe um Kavros nimmt ebenfalls eine Störung funktioneller neuronaler Netzwerke durch die Sharp wave-Aktivität als Grund für die beobachteten Aufmerksamkeitsdefizite bei Kindern mit Rolando-Epilepsie an (Kavros et al. 2008).

### *Zusammenhang nächtlicher Sharp waves mit kognitiven Störungen*

Eine Vielzahl an Studien unterstützt die These, dass besonders ein Zusammenhang zwischen den kognitiven Störungen und der Aktivierung der subklinischen Entladungen im Schlaf besteht. So sind die Defizite in verschiedenen kognitiven Bereichen weniger mit der Spike-Rate im Wach-EEG als vielmehr mit der Häufigkeit nächtlicher epileptischer Aktivität assoziiert. Bei einer Untersuchung boten Patienten mit nächtlichen Sharp waves ohne aktuelle Anfallsereignisse im Vergleich zu gesunden Kindern signifikant häufiger Beeinträchtigungen im visuell-räumlichen Kurzzeitgedächtnis, Aufmerksamkeit, kognitiver Flexibilität, Bildbenennung, Wortflüssigkeit, visuell wahrnehmenden Fähigkeiten sowie visumotorischer Koordination (Baglietto et al. 2001). Nach Remission der nächtlichen Entladungen konnten keine signifikanten Unterschiede in den neuropsychologischen Tests zwischen beiden Gruppen mehr nachgewiesen werden. Die Autoren leiteten daraus einen Effekt der nächtlichen Aktivierung der paroxysmalen Aktivität auf die kognitiven Fertigkeiten ab. Diese Vermutung wird zusätzlich gestützt durch die Tatsache, dass bei dramatischer Verringerung der nächtlichen Aktivität, jedoch noch erhaltenem Nachweis von Sharp waves im Wach-EEG, die neuropsychologischen Tests eine signifikante Verbesserung der Leistungen ergab und keine Unterschiede mehr zu den Ergebnissen der Kontrollgruppe bestanden.

Ferner enthüllte eine weitere Studie, dass die Häufigkeit von Lernstörungen besonders hoch war bei Patienten mit einer nächtlichen Sharp wave-Aktivität über 50% der gesamten Schlafdauer (Piccinelli et al. 2008). Die beobachteten zwei Drittel lagen deutlich über dem Anteil von 25% bei Kindern mit spezifischen Lernstörungen und einer nächtlichen paroxysmalen Aktivität unter 50%.

Ein Zusammenhang zwischen nächtlicher Sharp wave-Aktivität und mentalen Defiziten wird auch für das Landau-Kleffner-Syndrom diskutiert. Hierbei wird aktuell in Erwägung gezogen, dass die nächtlichen paroxysmalen Entladungen in der NREM-Phase die plastischen

Reifungsvorgänge im Schlaf behindern und damit eine Beeinträchtigung der Gedächtnisbildung verursachen, was dann zu den verbalen Defiziten führt (Mascetti et al. 2009).

Besonders augenfällig wird die Auswirkung der nächtlichen paroxysmalen Aktivität im Falle der Enzephalopathie mit CSWS. Dies zeigt sich allein schon im Beginn der mentalen Regression kurzzeitig nach dem Einsetzen der diffusen Spike waves im Schlaf sowie der Verbesserung derselben nach dem Verschwinden der nächtlichen, subklinischen Paroxysmen (Rousselle und Revol 1995, Tassinari et al. 2000). Weiterhin zeigt sich bei längerer Dauer des CSWS oftmals auch eine schlechtere Prognose. So ist eine mittlere Dauer des CSWS von sechs Monaten mit einem besseren Outcome verbunden, wohingegen Kinder mit bis zu zwei Jahren anhaltenden EEG-Auffälligkeiten stärkere Beeinträchtigungen aufweisen. Seit einigen Jahren wird – analog zu den Vermutungen von Mascetti und Kollegen für das Landau-Kleffner-Syndrom – eine Störung der normalen elektrischen Aktivität durch die nächtlichen Spikes diskutiert (Tassinari et al. 2009). Die Beeinträchtigung der im Schlaf stattfindenden neuronalen Prozesse führt somit zu der Hemmung neuroplastischer Vorgänge, die zum Erlernen komplexer kognitiver Funktionen notwendig sind. Es wird postuliert, dass dies letztendlich in den langanhaltenden kognitiven Defiziten resultiert.

Trotz der Vielzahl an vorgestellten Arbeiten zum Zusammenhang von kognitiven Störungen und nächtlichen Sharp waves wird deutlich, dass direkte Untersuchungen zu den Auswirkungen der nächtlichen paroxysmalen Entladungen auf schlafabhängige neuronale Prozesse noch ausstehen. Sowohl die Arbeitsgruppe um Baglietto als auch um Piccinelli beobachteten zwar eine Korrelation zwischen der Quantität der nächtlichen Sharp waves und dem Ausprägungsgrad der neuropsychologischen Defizite (Baglietto et al. 2001, Piccinelli et al. 2008). Beide Arbeitsgruppen untersuchten jedoch ausschließlich die Häufigkeit der kognitiven Störungen und beschäftigten sich nicht mit konkreten Gedächtnisvorgängen. Ebenso basieren die Vorstellungen über die Störung schlafabhängiger neuroplastischer Vorgänge durch die nächtlichen Spikes bei Kindern mit Landau-Kleffner-Syndrom und Epilepsie mit CSWS lediglich auf Vermutungen, die nicht an einer direkten Untersuchung dieser Vorgänge belegt wurden (Mascetti et al. 2009, Tassinari et al. 2009).

Diese Problematik wird in der vorliegenden Arbeit aufgegriffen und unter Bezug auf konkrete kognitive Prozesse im Schlaf näher beleuchtet. Die Erläuterung der wichtigsten Erkenntnisse über den Zusammenhang zwischen Gedächtnis und Schlaf findet sich im folgenden Abschnitt.

## 2.2 Schlaf und Gedächtnis

Lange Zeit wurde unter Schlaf nicht viel mehr als die Abwesenheit von Wachheit verstanden. Seit der zweiten Hälfte des letzten Jahrhunderts mehren sich jedoch Hinweise auf eine gedächtnisfördernde Funktion des Schlafs. Dabei scheinen die verschiedenen Schlafphasen, welche im Folgenden kurz erläutert werden, unterschiedliche Aufgaben zu besitzen.

### 2.2.1 Physiologie des Schlafs

Wachzustand und Schlaf folgen einem 24-stündigen zirkadianen Rhythmus, wobei das Tageslicht als Zeitgeber fungiert (Steriade 2000). Der Schlafzustand wird erreicht, indem thalamokortikale Neurone über thalamoretikuläre Zellen inhibiert werden, sodass die Übertragung von peripheren Informationen über den Thalamus zum Kortex blockiert ist. Während des nächtlichen Schlafs findet ein ständiger Wechsel von Phasen mit und ohne schnelle Augenbewegungen statt. Seit der Entdeckung dieses Phänomens um 1953 besteht die Einteilung des Schlafs in den sogenannten Rapid-Eye-Movement-(REM)-Schlaf und den Non-Rapid-Eye-Movement-(NREM)-Schlaf (Aserinsky und Kleitman 1953). Der Übergang des NREM- in den REM-Schlaf wird hierbei über ein kompliziertes System mit Gegenaktivierung und Eigenhemmung von REM-On- und REM-Off-Neuronen reguliert (Fleissner 1996, Hobson und McCarley 1977).

Im Laufe einer Nacht finden mehrere Schlafzyklen statt, die jeweils aus einer NREM-Schlafphase mit sich anschließender REM-Phase bestehen (Borbély 1982). Ein Zyklus dauert etwa 80 bis 100 Minuten, sodass in einer Nacht vier bis sechs Schlafzyklen durchlaufen werden. Im ersten Teil der Nacht überwiegt in den einzelnen Zyklen der Anteil an NREM-Schlaf, währenddessen in der zweiten Hälfte zunehmend die Phase des REM-Schlafs dominiert (Rechtschaffen und Kales 1968).

Laut dem vor wenigen Jahren veröffentlichten Manual der American Academy of Sleep Medicine (AASM) wird der NREM-Schlaf anhand elektroenzephalographischer und elektrookulomotorischer Kriterien in drei Stadien aufgeteilt, welche in Tabelle 1 zusammengefasst sind (Iber et al. 2007). Das Stadium N3 umfasst hierbei die Stadien S3 und S4 der älteren Klassifikation nach Rechtschaffen und Kales bzw. D und E nach Loomis (Loomis et al. 1937, Rechtschaffen und Kales 1968).



Tabelle 1: Übersicht über die Schlafstadien entsprechend des Manual der AASM (Iber et al. 2007)

			EEG-Merkmale	Motorische Aktivität
Schlaf-phase	NREM-Stadien	N1 Übergang von Wach- zum Schlaf-zustand	- Verschwinden der Alpha-Aktivität (8-13Hz) - Vertex waves (= sekundär evozierte Potentiale)	- typisch rollende Augenbewegungen - Muskeltonus geringer als in Wachphase
		N2 leichter Schlaf	- Schlafspindeln (7-15Hz) und K-Komplexe - erste Delta-Wellen (1-4Hz)	- keine Augenbewegungen - Muskeltonus geringer als in N1
		N3 Tiefer Schlaf (Slow wave-Schlaf = SWS)	- Schlafspindeln und K-Komplexe - hochamplitudige Delta-Wellen (1-4Hz) - Oszillationen (<1Hz)	- keine Augenbewegungen - Muskeltonus geringer als in N2
	REM-Schlaf		- Beta-Wellen (13-30Hz) - Gamma-Wellen (>30Hz) - Theta-Wellen (4-7Hz)	- schnelle Augenbewegungen - schlaffer Muskeltonus

### 2.2.1.1 NREM-Schlaf

#### *Stadium N1*

Ein Zyklus beginnt mit dem Stadium N1, das den Übergang vom Wachzustand in den Schlaf darstellt (Gibbs et al. 1950). Daher ist das N1-Stadium durch das Verschwinden der für den Wachzustand typischen Alpha-Aktivität charakterisiert. Gleichzeitig treten zunehmend Vertex waves auf, welche als Ausdruck von sekundär evozierten Potentialen anzusehen sind. Diese werden vor allem im auditorischen System erzeugt und im kortikalen Bereich unter der Vertex-Elektrode abgeleitet.

#### *Stadium N2*

Im Stadium N2, welches bei gesunden Erwachsenen im ersten Zyklus 10 bis 15 Minuten nach dem Zubettgehen erreicht wird, treten dann vermehrt K-Komplexe und Schlafspindeln auf (Silber et al. 2007). Erstere finden sich vor allem zentroparietal, jedoch ist auch ein Maximum über der frontalen Region zu beobachten. Sie bestehen aus einer initialen steilen, oftmals biphasischen Komponente, gefolgt von einer langsameren Komponente. Die langsamere Welle ist verschmolzen mit den überlagerten, schnelleren Schlafspindeln. Beim Übergang in ein tieferes Schlafstadium zeigen sich verstärkt lange Ketten aneinandergereihter K-Komplexe.

Schlafspindeln sind durch eine Frequenz zwischen 7-15Hz gekennzeichnet. Spindeln mit einer Frequenz von durchschnittlich 14Hz erscheinen im nächtlichen EEG vor allem zentroparietal. Erst bei Vertiefung des N2-Stadiums können auch langsamere Spindeln beobachtet werden, die sich hauptsächlich über dem frontalen Kortex manifestieren. Sie

gelten als Vorboten des Übergangs in den Slow wave-Schlaf (SWS). Schlafspindeln zeigen in ihrer Ausprägung ebenso wie K-Komplexe eine starke Altersabhängigkeit mit abnehmender Amplitude im Verlauf. Zusätzlich können in diesem Stadium auch die ersten Delta-Wellen (1-4Hz) abgeleitet werden.

### *Stadium N3*

Als N3 wird das Tiefschlafstadium angesehen, was durch langsame, hochamplitudige Delta-Wellen (1-4Hz) sowie noch langsamere Oszillationen ( $<1\text{Hz}$ ) gekennzeichnet ist und daher auch als Slow wave-Schlaf (SWS) bezeichnet wird (Steriade 2000, Steriade et al. 2001). Die Verlangsamung der Delta-Wellen hin zu den langsamen Oszillationen zeigt hierbei die fortschreitende Schlaftiefe an. Zusätzlich treten in diesem Stadium weiterhin Schlafspindeln und K-Komplexe auf, welche die langsame rhythmische Aktivität unterbrechen. Sowohl Delta-Wellen als auch langsame Oszillationen sind das Resultat von plötzlich wechselnden Aktivitätszuständen der Neuronen innerhalb des thalamokortikalen Netzwerks. Die sogenannte aktive Up-Phase mit langandauernder synchroner Depolarisation wird dabei durch den abrupten Übergang der Neurone in den hyperpolarisierten Zustand, der inaktiven Down-Phase, unterbrochen. Der erneute Wechsel von der Down- in die Up-Phase löst abschließend die Generierung und Synchronisierung von Schlafspindeln im Thalamus aus. Ein Zyklus langsamer Oszillation führt daher zu einer kurzen Sequenz mit Schlafspindeln.

#### 2.2.1.2 REM-Schlaf

Ein Schlafzyklus endet mit der REM-Phase, welche typischerweise durch schnelle Augenbewegungen charakterisiert ist. Neben kurzen Sequenzen von Alpha-Aktivität (8-13Hz) treten ebenfalls Beta- (13-30Hz), Gamma- ( $>30\text{Hz}$ ) sowie Theta-Wellen (4-7Hz) auf, wodurch eine starke Ähnlichkeit zum Wachzustand besteht (Steriade et al. 2001, Timofeev et al. 2001). Bei tonischer Aktivität der thalamokortikalen Bahnen zeigt sich des Weiteren eine anhaltende Depolarisation kortikaler Neuronen.

Ganz im Gegensatz zum Wachzustand liegt jedoch im REM-Schlaf eine tonische Hemmung der spinalen Motoneurone vor, was in einer vollständigen Paralyse der quergestreiften Muskulatur resultiert (Hirsch et al. 1983).

Es wird vermutet, dass die vorgestellten neuronalen Prozesse – insbesondere der Wechsel zwischen Up- und Down-Phasen im Stadium N3 – einen grundlegenden Beitrag zur

neuronalen Plastizität und damit zu den im Folgenden vorgestellten Lernvorgängen leisten (Axmacher et al. 2006).

### 2.2.2 Einteilung der Gedächtnisformen

Grundsätzlich werden in den zahlreichen Untersuchungen zum Thema Schlaf und Gedächtnis die Auswirkungen des Schlafs hauptsächlich mit Bezug auf die unterschiedlichen Gedächtnisformen analysiert. Daher wird die Einteilung des Gedächtnisses in deklaratives und non-deklaratives Gedächtnis (Abbildung 2) kurz vorgestellt.

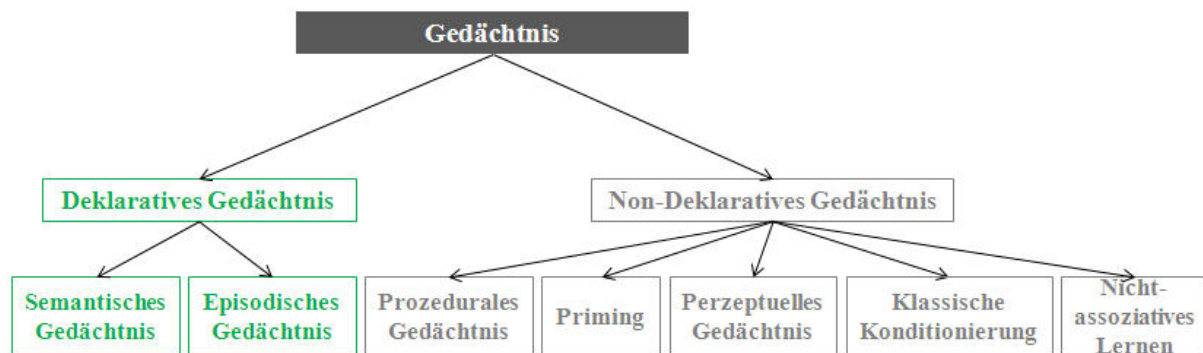


Abbildung 2: Übersicht der verschiedenen Gedächtnisformen; modifiziert nach Squire et al. 2004

#### 2.2.2.1 Deklaratives Gedächtnis

Das deklarative Gedächtnis repräsentiert die Informationen über Wissen und Fakten, wobei eine Aufteilung in das semantische und das episodische Gedächtnis erfolgt (Abbildung 2) (Tulving 1972, Squire und Zola-Morgan 1991). Unter ersterem wird ausschließlich die Aufnahme von Fakten verstanden, während im episodischen Gedächtnis mit dem Wissen immer auch der Zusammenhang zu Zeit und Ort abgelegt wird (Squire und Zola-Morgan 1991, Squire et al. 2004, Gruber 2011). Dabei stellt der Abruf deklarativer Gedächtnisinhalte einen bewussten Vorgang dar, weswegen diese Gedächtnisform auch als explizites Gedächtnis bezeichnet wird. Die deklarativen Gedächtnisinhalte sind abhängig vom Hippokampus und dem damit assoziierten medialen Temporallappen sowie den neokortikalen Arealen, die für das Langzeitgedächtnis verantwortlich sind (Squire und Zola-Morgan 1991, Squire et al. 2004).

#### 2.2.2.2 Non-deklaratives Gedächtnis

Von dem deklarativen Gedächtnis wird das non-deklarative Gedächtnis unterschieden. Dieses umfasst hauptsächlich das prozedurale Gedächtnis für motorische Fähigkeiten wie

Schwimmen, Rad fahren oder Laufen. Wie aus Abbildung 2 ersichtlich ist, werden ferner ebenso das Priming und das perzeptuelle Gedächtnis sowie die klassische Konditionierung und das nicht-assoziative Lernen dem non-deklarativen Gedächtnis zugeordnet (Squire und Zola-Morgan 1991, Squire et al. 2004, Gruber 2011). Das Priming ermöglicht es frühere, unbewusst wahrgenommene Reize zu einem späteren Zeitpunkt wieder zu erkennen und dementsprechend zu verarbeiten. Das perzeptuelle Gedächtnis hingegen dient dem Erkennen und Klassifizieren von Objekten. Dies geschieht unbewusst mittels des Abgleichs der Gegenstände an abgelegten Bekanntheits- und Vertrautheitsmerkmalen. Die klassische Konditionierung und das nicht-assoziative Lernen führen des Weiteren zur Ausbildung von Gewohnheiten und simplen Reflexmustern. Der Abruf findet bei allen Formen des non-deklarativen Gedächtnisses implizit – also unbewusst – statt und wird entsprechend der jeweiligen Subklasse durch Striatum, Kleinhirn, Amygdala oder den Neokortex vermittelt.

Die strikte theoretische Trennung zwischen deklarativem und non-deklarativem Gedächtnis entspricht indes nicht allen praktischen Erfahrungen. So konnte unter anderem auch für implizite Lernvorgänge eine Beteiligung des Hippokampus nachgewiesen werden (Miller 2000, Schendan et al. 2003).

Des Weiteren erfolgt der Erwerb von prozeduralen Gedächtnisinhalten nicht immer ausschließlich implizit, da zunächst das bewusste Ausführen motorischer Fähigkeiten notwendig sein kann und erst nach mehrmaligem Wiederholen der Tätigkeiten der Abruf unbewusst erfolgt (Squire 1994).

### 2.2.3 Schlafabhängige Lernkonsolidierung

Schon Ende des 19. Jahrhunderts gab es Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen Schlaf und Gedächtnis. Bereits im Jahr 1885 wies der Psychologe Ebbinghaus nach, dass sinnlos aneinander gereihte Silben bedeutend besser reproduziert werden konnten, wenn die Testperson zwischenzeitlich geschlafen hatte (Ebbinghaus 1885). Erwähnenswert ist in diesem Zusammenhang gleichfalls die frühe Studie von Jenkins und Dallenbach, bei der zwei Probanden sinnlose Silben lernen mussten (Jenkins und Dallenbach 1924). Auch hierbei konnten die Testpersonen beim Abruf des Lernmaterials signifikant mehr Silben korrekt wiedergeben, wenn zwischen Lernen und Abruf ein Schlafintervall lag. Aufgrund dieser Ergebnisse rückte zunehmend die Bedeutung des Schlafs für den Vorgang der Gedächtnisbildung in den Mittelpunkt der Forschungsbestrebungen.

### 2.2.3.1 Definition Lernkonsolidierung

Unter dem Begriff Lern- bzw. Gedächtniskonsolidierung wird die Verfestigung zuvor erworbener Gedächtnisinhalte verstanden. Die dabei stattfindende Integration der im Wachzustand aufgenommenen Informationen in das Langzeitgedächtnis führt zur Transformation von initial instabilen Gedächtnisinhalten in stabilere Repräsentationen (Müller und Pilzecker 1900, McGaugh 1966). Hierbei wird diskutiert, dass dieser Vorgang einerseits eine stärkere Resistenz der erworbenen Gedächtnisinhalte gegenüber interferierenden, störenden Einflüssen fördert. Zum anderen soll eine Erweiterung des Gedächtnisses eintreten, was sich entweder durch das Erneuern kürzlich verlorener Gedächtnisinhalte oder durch die Verbesserung von Fähigkeiten ohne erneutes Üben zeigt (Stickgold et al. 2000, Walker 2002, Fenn 2003).

### 2.2.3.2 Auswirkung des Schlafs auf die Gedächtnisformen

Die Annahme, dass der Schlaf für die Konsolidierung der verschiedenen Gedächtnisformen eine entscheidende Rolle spielt, konnte mittlerweile in zahlreichen Studien sowohl im Tiermodell als auch beim Menschen bestätigt werden (Graves 1936, Smith 1985). Im Folgenden sollen anhand einiger Beispiele, die aus dem umfangreichen Repertoire an Arbeiten zu diesem Thema ausgewählt wurden, die wichtigsten Erkenntnisse vorgestellt werden.

#### *Erkenntnisse über Schlaf und non-deklaratives Gedächtnis*

Stickgold und Kollegen unterzogen 133 Testpersonen einem visuellen Test für prozedurale Fertigkeiten und bestätigten, dass Schlaf nicht nur im Erhalt der erlernten Fähigkeiten, sondern auch in einem Leistungsanstieg resultiert (Stickgold et al. 2000). Teilnehmer, die in der auf den Test folgenden Nacht schlafen durften, zeigten eine signifikante Verbesserung bei Wiederholung des Tests sowohl am darauffolgenden Tag als auch anhaltend nach zwei bis sieben Tagen. Die Schlafentzugsgruppe, deren Mitglieder keinen Schlaf in der ersten Nacht nach dem Test erhielten, präsentierte nicht nur keine Verbesserung in der Testwiederholung, sondern schnitten selbst noch nach zwei Nächten mit Erholungsschlaf schlechter ab als die Vergleichsgruppe.

Auch in dem prozedural basierten Erlernen motorischer Fähigkeiten konnte ein positiver Effekt des Schlafs nachgewiesen werden (Walker et al. 2002). So präsentierten Probanden, die an einer Computertastatur wiederholt mit der linken Hand eine bestimmte aufeinanderfolgende Tastenkombination eingeben mussten, einen deutlichen Anstieg in ihrer

Leistung nach einer Nacht mit Schlaf. Das Training fand am Morgen gegen 10 Uhr statt. Die erste Testung erfolgte nach einer zwölfstündigen Wachperiode um 22 Uhr. Hierbei zeigte sich nur eine geringe, nicht signifikante Verbesserung. In der zweiten Testung am darauffolgenden Morgen um 10 Uhr mit zwischenzeitlicher Schlafphase ergab sich jedoch ein signifikanter Anstieg der Leistung um 20%. Die gleiche Rate an Verbesserung nach einem Intervall mit Schlaf war ebenfalls nachweisbar, wenn das Training um 22 Uhr und die erste Testung am nächsten Morgen nach einem Intervall von 12 Stunden mit nächtlichem Schlaf stattfand. Die Resultate in der zweiten Testung dieser Gruppe um 22 Uhr abends nach einer etwa zwölfstündigen Wachperiode waren nicht signifikant besser als die Ergebnisse der ersten Testung vom Morgen. Daraus schlussfolgerten die Autoren, dass sich nicht allein die verstrichene Zeit zwischen Training und Testung für den Leistungsanstieg verantwortlich zeichnet, sondern die Verfestigung und Verbesserung des prozeduralen Gedächtnisses schlafabhängig ist.

Weitere wichtige Erkenntnisse enthüllte die Studie von Fenn und Kollegen, die den Zusammenhang zwischen Schlaf und dem Erlernen einer künstlichen Sprache untersuchte (Fenn et al. 2003). Im Rahmen dieses Lernvorgangs wird nicht nur das perzeptuelle Gedächtnis, sondern auch Teile des deklarativen Gedächtnisses beansprucht. Die Probanden der ersten Gruppe absolvierten eine erste Testung mit anschließendem Training um 9 Uhr. Eine weitere Testung erfolgte ohne Schlaf noch am gleichen Tag 12 Stunden später. In der zweiten Gruppe fand die erste Testung mit darauffolgendem Training um 21 Uhr statt. Die zweite Testung wurde nach einem Intervall mit regulärem Nachtschlaf am nächsten Morgen um 9 Uhr durchgeführt. In den Ergebnissen zeigte sich, wie schon in den vorhergehenden Studien, dass die Gruppe mit Schlaf deutlich bessere Leistungen präsentierte als die Teilnehmer ohne Schlaf. Zusätzlich war jedoch in einer dritten Gruppe, deren Mitglieder an der ersten Testung und anschließendem Training um 9 Uhr, der zweiten Testung am Abend um 21 Uhr sowie einer dritten Testung am darauffolgenden Morgen um 9 Uhr teilnahmen, nochmals verbesserte Leistungen zwischen dem zweiten und dritten Test. Aus diesen Resultaten schlussfolgerten die Autoren, dass Schlaf die Gedächtnisinhalte nicht nur stabilisiert, sondern auch vorher verlorengegangene Gedächtnisrepräsentationen wieder herstellt und damit das Gedächtnis erweitert.

### *Erkenntnisse über Schlaf und deklaratives Gedächtnis*

In der Vergangenheit wurden indes nicht nur die Auswirkungen von Schlaf auf das prozedurale Gedächtnis bzw. wie im Fall der Studie von Fenn und Kollegen auf die Bildung

von Gedächtnisinhalten, bei denen beide Formen des Gedächtnisses beansprucht werden, untersucht. Es liegen ebenfalls Daten von Arbeiten vor, die sich auf den Zusammenhang zwischen Schlaf und der Bildung deklarativer Gedächtnisinhalte beziehen.

In diesem Rahmen ist besonders die Studie von Ellenbogen und Kollegen erwähnenswert (Ellenbogen et al. 2006). Den Teilnehmern wurde eine Liste mit Wortpaarassoziationen vorgelegt (Ai-Bi), gefolgt von einer zwölfstündigen Wachperiode in der Wach-Gruppe bzw. einem zwölfstündigen Intervall mit regulärem Nachtschlaf in der Schlaf-Gruppe. Die beiden Gruppen wurden vor der Testung in jeweils zwei Subgruppen aufgeteilt, eine Interferenz- und eine Nicht-Interferenz-Subgruppe. Teilnehmer der Interferenz-Subgruppen lernten zusätzlich eine Wortpaar-Liste (Ai-Ci) unmittelbar vor der freien Wiedergabe der Liste Ai-Bi, wohingegen die Mitglieder der zwei Nicht-Interferenz-Subgruppen direkt zur freien Wiedergabe der Wortpaarassoziationen (Ai-Bi) aufgefordert wurden. Es war auffällig, dass die Testpersonen der Schlaf-Gruppe allgemein mehr Wortpaare richtig wiedergeben konnten als die Mitglieder der Wach-Gruppe, auch wenn dieser Unterschied zwischen den Nicht-Interferenz-Subgruppen nur marginal war. Im Direktvergleich der Interferenz-Subgruppen hingegen fiel dann sehr deutlich eine 50% höhere Abrufleistung bei den Testpersonen aus der Schlaf-Gruppe auf. Diese Ergebnisse ließ die Arbeitsgruppe um Ellenbogen vermuten, dass Schlaf im Zuge der Lernkonsolidierung die deklarativen Gedächtnisinhalte festigt und damit eine stärkere Resistenz gegenüber störenden Einflüssen erreicht wird, wie es auch schon in den vorangehenden Studien für das prozedurale Gedächtnis gezeigt wurde.

Eine italienische Studie befasste sich ferner mit der schlafabhängigen Konsolidierung des räumlichen deklarativen Gedächtnisses (Ferrara et al. 2006). Die Teilnehmer, welche alle um 11 Uhr unter Kontrolle einer Begleitperson eine festgelegte Wegstrecke in Rom zurücklegten, mussten in der anschließenden Computersimulation die richtige Reihenfolge bestimmter Wegpunkte der vorher abgelaufenen Route erkennen. Erwartungsgemäß zeigten die Testpersonen, die nach 24 Stunden mit regulärem Nachtschlaf erneut getestet wurden, signifikant bessere Leistungen als die Individuen, welche nach 24 Stunden mit Schlafentzug die zweite Testung absolvierten. Aber auch die Ergebnisse der Gruppe, die noch am gleichen Tag nach 8 Stunden erneut die Testung durchliefen, lagen unter denen der Gruppe mit Nachtschlaf. Der Schlafentzug konnte daher nicht als Ursache der schlechteren Leistungen bei der Gruppe ohne Schlaf angesehen werden. Diese Resultate stehen im Einklang mit den Ergebnissen der bereits vorgestellten Untersuchungen und bestätigen, dass die schlafabhängige Lernkonsolidierung auch das räumlich-visuelle deklarative Gedächtnis betrifft.

### 2.2.3.3 Rolle der einzelnen Schlafstadien

Nach der Identifizierung der REM-Phase um 1953 konzentrierten sich die frühen Untersuchungen mit auf die Frage, welche Rolle die einzelnen Schlafstadien bei der Lernkonsolidierung spielen. So beschrieb Smith in seiner Analyse aus dem Jahre 1985, dass in verschiedenen Tiermodellen vor allem dann eine verminderte Gedächtnisleistung der Testtiere beobachtet werden konnte, wenn innerhalb eines bestimmten Zeitrahmens nach der Lernphase der REM-Schlaf verhindert wurde (Smith 1985). Die Resultate der verschiedenen Studien zum Einfluss des Schlafs auf das menschliche Gedächtnis zeichnen jedoch ein widersprüchlicheres Bild. Dies schlägt sich dementsprechend in unterschiedlichen Thesen über den Zusammenhang zwischen Schlafstadium und Gedächtnisform nieder.

#### *„Zwei Prozess“-Hypothese*

Zum einen finden sich Hinweise, dass der REM-Schlaf hauptsächlich die Konsolidierung des prozeduralen Gedächtnisses unterstützt, wohingegen der NREM-Schlaf für das deklarative Gedächtnis verantwortlich ist (Smith 1995). Aufbauend auf Erkenntnisse dieser Art formulierte Maquet die "Zwei Prozess"-Hypothese, die eine getrennte Verarbeitung prozeduraler Gedächtnisinhalte durch den REM-Schlaf sowie deklarativer Informationen durch den SWS im Stadium N3 beschreibt (Maquet 2001). Die Resultate der vergleichenden Untersuchung von Plihal und Born unterstützen diese Vermutung (Plihal und Born 1997). Die Probanden wiesen nach einer Schlafperiode mit hohem Anteil an SWS eine deutlich höhere Wiedergabeleistung der vorher gelernten Wortpaarliste auf als nach der späten, REM-reichen Schlafphase. Entgegengesetzt dazu war eine deutlich stärkere Verbesserung prozeduraler Fertigkeiten nach einer Schlafperiode mit hohem Anteil an REM-Schlaf zu verzeichnen als nach einer SWS-reichen Periode.

Die Autoren konnten diese Resultate in einer späteren Studie erneut bestätigen (Plihal und Born 1999). Hierbei präsentierten die Probanden in einem Test für das räumlich-visuelle deklarative Gedächtnis nach der Phase mit hohem SWS-Anteil signifikant bessere Leistungen als nach der REM-Schlafperiode. Im Gegensatz dazu zeigten Teilnehmer in dem Test für das verbal non-deklarative Gedächtnis nach dem REM-Schlaf eine überlegene Leistung im Vergleich zur Leistung nach SWS.

Obgleich gute empirische Argumente zugunsten der „Zwei Prozess“-Hypothese angeführt werden können, nähren andere Studien durchaus Zweifel an einer uneingeschränkten Gültigkeit dieser Vorstellung. So ergab eine amerikanische Untersuchung, dass nach dem



Trainieren motorischer Fertigkeiten als Ausdruck des prozeduralen Gedächtnisses die Slow wave-Aktivität in dem nachfolgenden SWS ansteigt (Huber et al. 2004). Des Weiteren korrelierte die nach dem Schlaf ermittelte Leistungsverbesserung mit dem beschriebenen Anstieg an Slow wave-Aktivität. Dies lässt die Schlussfolgerung zu, dass das prozedurale Gedächtnis ebenso vom SWS abhängig ist.

Die Erkenntnisse einer weiteren Studie, welche die Auswirkung der Unterdrückung von Slow wave-Aktivität auf das prozedurale Gedächtnis untersuchte, sprechen ebenfalls gegen die „Zwei Prozess“-Hypothese (Aeschbach et al. 2008). Probanden, die vor dem Schlaf an einem Test für das visuell-prozedurale Gedächtnis teilnahmen, zeigten erwartungsgemäß am darauffolgenden Morgen nach regulärem Nachtschlaf einen deutlichen Leistungsanstieg. Teilnehmer, bei denen jedoch mittels akustischer Signale die Slow wave-Aktivität in der folgenden Nacht zu 30% unterdrückt wurde, wiesen selbst nach einer weiteren Nacht mit erholsamem Schlaf keine Leistungssteigerung auf.

Auch gegen die ausschließliche Abhängigkeit des deklarativen Gedächtnisses vom SWS liegen entgegengesetzte Erkenntnisse vor. Eine Studie aus dem Jahr 2007 belegt, dass nach dem vorherigen Erlernen einer Liste mit Wortpaaren in der darauffolgenden Nacht die vom REM-Schlaf abhängige Theta-Aktivität im Hippokampus signifikant ansteigt (Fogel et al. 2007). Dies legt die Vermutung nahe, dass ebenfalls der REM-Schlaf in die Konsolidierung deklarativer Gedächtnisrepräsentationen involviert ist.

### *Zwei-Stufen-Modell*

Aufgrund der widersprüchlichen Ergebnisse der vorgestellten Studien scheint eine ausschließlich getrennte Konsolidierung des deklarativen bzw. non-deklarativen Gedächtnisses durch die NREM- bzw. REM-Phase, wie es im Sinne der "Zwei Prozess"-Hypothese formuliert wurde, nicht sicher. Daher favorisieren einige Wissenschaftler das Zwei-Stufen-Modell, das eine schrittweise Konsolidierung beider Gedächtnisformen erst durch den SWS und anschließend in der REM-Phase beschreibt (Giuditta et al. 1995). Im Einklang mit dieser These vermuteten Stickgold und Kollegen, dass die Leistungssteigerung im visuellen Test für das prozedurale Gedächtnis nicht durch den REM-Schlaf allein hervorgerufen wurde (Stickgold et al. 2000). Vielmehr mutmaßten die Autoren, dass die subsequente Abfolge des SWS, der den Schlafzyklus in der ersten Nachthälfte dominiert, und des REM-Schlafs, der einen beträchtlich größeren Anteil in der zweiten Hälfte der Nacht einnimmt, der entscheidende Faktor für die Konsolidierung des prozeduralen Gedächtnisses ist.

2.2.3.4 Neuronale Grundlagen der schlafabhängigen Lernkonsolidierung  
Unabhängig davon, ob von der „Zwei Prozess“-Hypothese oder dem Zwei-Stufen-Modell ausgegangen wird, existieren in der aktuellen Literatur zusätzlich verschiedene Theorien, welche die neuronale Grundlage der schlafabhängigen Lernkonsolidierung beschreiben.

#### *Hypothese der synaptischen Homöostase*

Das Konzept der synaptischen Homöostase geht davon aus, dass tagsüber im Rahmen des Lernens und der Gedächtnisbildung synaptische Verbindungen gestärkt werden (Tononi und Cirelli 2006, Vyazovskiy et al. 2008). Die dabei stattfindende Langzeitpotenzierung (Long-term potentiation = LTP) resultiert hierbei in einem Anstieg der synaptischen Plastizität des Gehirns. Dies ist jedoch nicht unbegrenzt möglich, da zum einen sowohl das Energieniveau zur Aufrechterhaltung der Synapsen als auch das Platzangebot begrenzt ist. Zum anderen würde eine stetige Zunahme der Synapsenzahl in einer Übersättigung resultieren, was weiteres Lernen verhindern würde. Daher erfolgt im Schlaf eine Gegenregulation, bei der die Stärke aller synaptischen Verbindungen proportional reduziert wird. Das Verhältnis des Ausprägungsgrades der einzelnen synaptischen Verbindungen zueinander bleibt somit erhalten, wenn auch auf einem niedrigerem Energieniveau. Sehr schwache synaptische Verbindungen fallen bei diesem Prozess ganz weg. Dies führt nicht nur zur Senkung des Energie- sowie Platzbedarfs auf ein tolerables Maß, sondern resultiert überdies auch in einer geringeren Störung wichtiger Gedächtnisinhalte durch unbedeutende, schwache Gedächtnisrepräsentationen, was sich in einem verminderten Signal-Rausch-Verhältnis ausdrückt. Die Lernkonsolidierung wird in diesem Zusammenhang nur als ein indirektes, passives Nebenprodukt des Schlafs verstanden. Dabei lassen die Ergebnisse weiterer Untersuchungen vermuten, dass die Downregulation der synaptischen Verbindungen besonders mit den langsamen Oszillationen des SWS assoziiert ist (Tononi und Cirelli 2006). Sowohl in tierischen als auch humanen Modellen konnte gezeigt werden, dass zu Beginn des Schlafs, wenn noch keine Downregulation erfolgt ist, besonders hochamplitudige langsame Oszillationen zu verzeichnen sind. Im Laufe der Nacht sinkt mit Abnahme der synaptischen Stärke ebenfalls die Amplitude der beschriebenen Oszillationen im SWS.

#### *Neuronale Reaktivierung als Mechanismus der Lernkonsolidierung*

Im Gegensatz zur These der synaptischen Homöostase favorisiert das zweite Modell vielmehr die aktive Rolle des Schlafs bei der Lernkonsolidierung (Marshall und Born 2007). Dabei wird davon ausgegangen, dass tagsüber neu erworbene Gedächtnisinhalte parallel im

Hippokampus und neokortikalen Netzwerken kodiert werden. In der darauffolgenden Nacht werden die Netzwerke, welche an der Kodierung tagsüber beteiligt waren, wieder aktiviert und hippocampale Gedächtnisrepräsentationen in neokortikale Netzwerke überführt. Damit wird eine Stärkung vorher instabiler Gedächtnisinhalte erreicht.

Besonders erwähnenswert sind in diesem Zusammenhang die Befunde der funktionellen Magnetresonanztomographie (MRT) von Gais und Kollegen (Gais et al. 2007). Die Untersuchung wurde durchgeführt während die Probanden eine zuvor gelernte Wortliste wiedergeben mussten. Dabei zeigten die Teilnehmer mit einem Schlafintervall zwischen Lernen und Abruf eine stärkere Aktivierung im Hippokampus. Dies interpretierten die Autoren als eine schlafabhängige Verarbeitung der Gedächtnisinhalte durch den Hippokampus. Zusätzlich zeigte sich bei der erneuten Abfrage nach sechs Monaten eine Zunahme der Aktivität im Neokortex, wenn sich initial an das Erlernen der Wortliste eine Schlafphase anschloss. Dies spricht für eine schlafgeförderte Überführung der Gedächtnisrepräsentationen ins Langzeitgedächtnis.

Ähnliche Ergebnisse ermittelte eine Studie, welche die nächtliche zerebrale Aktivität nach dem Training in einem prozeduralen Reaktionstest beleuchtete (Maquet et al. 2000). Die Analyse mittels Positronenemissionstomographie (PET) während der REM-Schlafphase enthüllte eine erhöhte zerebrale Aktivität nach einem initialen Training in jenen kortikalen Regionen, die auch in der Trainingsphase aktiv gewesen waren. Die Mitglieder der Kontrollgruppe, welche vor der Schlafphase nicht an dem Training teilgenommen hatten, wiesen diese auffällige Verteilung nicht auf. Die Autoren schlussfolgerten daher, dass in der REM-Phase prozedurale Gedächtnisrepräsentation reaktiviert werden, was in der Konsolidierung derselben resultiert.

### *Sequentielles Erklärungsmodell von Diekelmann und Born*

Mit dem Modell von Diekelmann und Born liegt eine Theorie vor, welche versucht die vorgestellten, zum Teil widersprüchlichen Hypothesen in Einklang zu bringen (Diekelmann und Born 2010).

Die Autoren vermuten, dass während des SWS die langsamen Oszillationen, welche eine globale Synchronisierung der neuronalen Aktivität verursachen, zu der Reaktivierung der tagsüber neu erlernten Informationen führen. Dieser Vorgang resultiert in der Integration der neuen Gedächtnisinhalte in das vorbestehende Langzeitgedächtnis. Um eine Übersättigung der Synapsen während der Reaktivierung zu vermeiden, läuft der Prozess vor dem Hintergrund der allgemeinen Downregulation der synaptischen Verbindungen ab. In dem

nachfolgenden REM-Schlaf findet die Desynchronisation statt, was die Trennung der Verbindungen zwischen den einzelnen zerebralen Bereichen bedingt. Somit kann dann lokal ohne Einfluss störender Faktoren die Konsolidierung einzelner Verbindungen erfolgen. Letztendlich werden somit die vorher im SWS reorganisierten Gedächtnisrepräsentationen im REM-Schlaf nochmals gestärkt. Das Gedächtnis profitiert daher durch die sequentielle Abfolge von SWS und REM-Schlaf. Hierbei ist davon auszugehen, dass das deklarative Gedächtnis besonders von der Reorganisation und damit Integration in das vorbestehende Langzeitgedächtnis profitiert. Das prozedurale Gedächtnis ist hingegen vor allem abhängig von der Optimierung lokaler Kreisläufe, was durch die synaptische Konsolidierung im REM-Schlaf erreicht wird. Allerdings räumen die Autoren ein, dass bis zum jetzigen Zeitpunkt kaum Beweise für diese Theorie vorliegen.

Aus den vorangehenden Erläuterungen wird ersichtlich, dass sowohl in Bezug auf den Zusammenhang der einzelnen Schlafstadien mit den verschiedenen Gedächtnisformen als auch hinsichtlich der neuronalen Grundlage der Lernkonsolidierung noch großer Diskussions- und Forschungsbedarf besteht. Was jedoch alle Studien verbindet, ist der Beleg für die gedächtnisfördernde Funktion des Schlafs bei gesunden, erwachsenen Probanden. Ebenso konnte gezeigt werden, dass bei einer Störung der neuronalen Vorgänge im Schlaf auch die Lernkonsolidierung ausbleibt (Smith 1985, Aeschbach et al. 2008).

### 3 Ziele der Arbeit

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde der Zusammenhang zwischen schlafaktiven Sharp waves und dem Auftreten von kognitiven Störungen bei den betroffenen Kindern untersucht. Dies geschah vor dem Hintergrund der aktuellen Erkenntnisse über die gedächtnisfördernde Wirkung des Schlafs. Mit Bezug auf die schlafabhängige Lernkonsolidierung stellte sich somit die zentrale Frage:

#### **Besteht bei den Kindern mit nächtlich aktivem Sharp wave-Fokus eine Störung der Lernkonsolidierung im Schlaf?**

Um diese Frage ausreichend beantworten zu können, mussten folgende Aspekte untersucht werden:

1. *Kann bei gesunden Teilnehmern die schlafabhängige Lernkonsolidierung auch schon im Grundschulalter beobachtet werden?*

Der Großteil der Studien untersucht den Prozess der Lernkonsolidierung im Schlaf anhand einer Population von gesunden, jungen Erwachsenen (Stickgold et al. 2000, Walker et al. 2002, Ellenbogen et al. 2006, Ferrara et al. 2006). In der vorliegenden Arbeit sollte dieser Prozess jedoch bei Patienten im Grundschulalter beurteilt werden. Somit wurde anhand einer Probandengruppe mit gesunden Kindern im Alter von sechs bis zehn Jahren ermittelt, ob grundsätzlich schon in diesem Alter die schlafabhängige Lernkonsolidierung zu beobachten ist.

2. *Liegt bei Patienten mit nächtlichen Sharp waves im Grundschulalter ebenfalls eine Lernkonsolidierung im Schlaf vor?*

Dieser Aspekt stellt natürlich das Kernelement der vorliegenden Arbeit dar und wurde mit einem entsprechenden Patientenkollektiv untersucht.

3. *Können mögliche Unterschiede zwischen gesunden Probanden und Patienten mit Sharp waves im direkten Vergleich statistisch bestätigt werden?*

Durch den Vergleich der Ergebnisse von Patienten und Probanden konnten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen signifikant bestätigt werden um somit letztendlich die zentrale Fragestellung beantworten zu können.

Die vorliegende Arbeit näherte sich dieser umfangreichen Fragestellung mit der im Folgenden dargelegten Methodik.

## 4 Methodik

Die Gestaltung der Studie wurde vor Beginn von der Ethikkommission des Universitätsklinikums Jena genehmigt. Die Datenerhebung erfolgte von April 2008 bis November 2010.

### 4.1 Studiendesign

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden die Leistungen von zwei Gruppen in verschiedenen neuropsychologischen Testverfahren beobachtet. Die Patientengruppe setzte sich hierbei aus Kindern mit nachgewiesenem Sharp wave-Fokus zusammen, während in die Probandengruppe ausschließlich neuropsychologisch und neurologisch unauffällige Kinder eingeschlossen wurden. Die Teilnehmer beider Gruppen absolvierten den in Abbildung 3 dargestellten Testablauf, welcher grundlegend aus den zwei separaten Abschnitten Nacht- und Tagtestung bestand.



Abbildung 3: Übersicht über das Studiendesign

Beide Abschnitte beinhalteten die gleiche neuropsychologische Untersuchung bestehend aus zwei verschiedenen Verfahren. Diese Tests begannen gleichermaßen jeweils mit einer Lernphase, in welcher eine Lernliste zum Erreichen einer gewissen Lernleistung mehrmalig präsentiert und geprüft wurde. Nach etwa zwölf Stunden erfolgte in einer zweiten Phase zunächst die Darbietung und unmittelbare Abfrage einer Liste mit ähnlichen Inhalten, die sogenannte Interferenzliste. Die zweite Phase endete anschließend mit der erneuten Überprüfung der ursprünglichen Lernlisten. Der Unterschied zwischen den beiden Abschnitten lag im Wesentlichen im jeweils abweichenden Startzeitpunkt der Testung. Im ersten Abschnitt – der Nachttestung – fand die Lernphase in den frühen Abendstunden statt. Nach einem ca. zwölfstündigen Zeitintervall mit regulärem Nachtschlaf absolvierten die Teilnehmer dann die zweite Phase am darauffolgenden Morgen. Währenddessen erfolgte im zweiten Abschnitt – der Tagtestung – die Lernphase am Morgen. Das Zeitintervall von etwa zwölf Stunden erstreckte sich entsprechend über den Tag und die zweite Phase wurde somit in den Abendstunden durchgeführt.

## 4.2 Studienpopulation

Die beiden Gruppen umfassten jeweils 20 Kinder im Alter von sechs bis zehn Jahren, was insgesamt eine relativ kleine Studienpopulation von 40 Teilnehmern ergab. Dies war vornehmlich durch die niedrige Fallzahl von geeigneten Patienten in der Abteilung Neuropädiatrie der Jenaer Kinderklinik bedingt. Eine geringe Größe der Studienpopulation ist in der behandelten Thematik jedoch nicht unüblich. So arbeiteten unter anderem Völkl-Kernstock und Kollegen in ihrer aktuellen Untersuchung der Sprach- und Schulleistungen bei Kindern mit Sharp waves mit einem Fall-Kontroll-Design, dass pro Gruppe ebenfalls jeweils 20 Kinder einschloss (Völkl-Kernstock et al. 2009). Auch Monjauze und Mitarbeiter beurteilten die Sprachstörungen anhand einer Patientenpopulation mit lediglich 16 Kindern (Monjauze et al. 2005). In Anbetracht der Tatsache, dass seit 1957 lediglich etwa 300 Fälle des Landau-Kleffner-Syndroms diagnostiziert wurden, ist es nicht verwunderlich, dass Landau und Kleffner die Charakteristik des Syndroms anhand einer kleinen Gruppe von fünf Patienten beschrieben (Landau und Kleffner 1957, Rudolf et al. 2009).

### 4.2.1 Patientengruppe

Die Auswahl der Kinder für die Patientengruppe erfolgte über die Abteilung Neuropädiatrie der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikums Jena. Dabei wurde gleichermaßen auf Empfehlungen der beschäftigten Ärzte der Station 10 und des Sozialpädiatrischen Zentrums zurückgegriffen als auch der Patientenpool des EEG-Labors durchsucht. Als zentrale Einschlusskriterien für die Aufnahme in die Patientengruppe diente der Nachweis eines Sharp wave-Fokus, vorzugsweise in einem Schlaf- oder Schlafentzugs-Schlaf-EEG (S-EEG), sowie ein Alter zwischen sechs und zehn Jahren. In Frage kommende Patienten wurden anhand bereits vorliegender Befunde ausgewählt. Während der Studie erfolgte keine simultane EEG-Ableitung im Schlaf, da dies für die Kinder zwei Nächte im Krankenhaus bedeutet hätte. So wäre eine Nacht zur Eingewöhnung und eine weitere Nacht zur eigentlichen Schlafableitung notwendig gewesen. Dies wurde als nicht zumutbar für die Kinder betrachtet.

Ferner wurde eine bestätigte Teilleistungs- und/oder kognitive Störung als positives Kriterium betrachtet, war jedoch nicht unbedingt für die Aufnahme in die Studie zwingend. Im Rahmen möglicher neuropsychologischer Defizite musste allerdings gewährleistet sein, dass die teilnehmenden Kinder grundsätzlich den spezifischen Anforderungen der neuropsychologischen Testung einschließlich der entsprechenden Konzentrationsphase gewachsen waren.

Es fand keine Aufnahme in die Studie statt, wenn die folgenden Ausschlusskriterien zutrafen:

- Letztes EEG mit Nachweis von Sharp waves älter als 1 ½ Jahre
- Aktuellstes EEG zeigt einen unauffälligen Befund
- EEG ohne Nachweis von Sharp waves unter antiepileptischer Therapie
- Somatisch-neurologische Ursache für das Auftreten der Sharp waves
- Ehemalige Frühgeborene  $\leq$  34. Schwangerschaftswoche
- Fehlendes Einverständnis der Sorgeberechtigten zur Durchführung, anonymisierten Aufzeichnung und wissenschaftlichen Auswertung der Untersuchung

Die Patienten wurden unabhängig von ihrer iktalen Symptomatik und der diagnostizierten Epilepsie in die Studie aufgenommen, was für Arbeiten in diesem Themenbereich nicht unüblich ist (Weglage et al. 1997, Tremmel et al. 2006).

Die EEG-Ableitung war bei allen Befunden durch die medizinisch-technischen Assistentinnen des EEG-Labors der Jenaer Neuropädiatrie nach dem international gebräuchlichen Ten-Twenty-System als Digital-EEG erfolgt mit anschließender Auswertung im EEG-Leseprogramm Brainstar®. Für ein Wach-EEG (W-EEG) betrug die durchschnittliche Dauer der Aufzeichnung 15 Minuten. Ableitungen im Schlaf erfolgten größtenteils als Schlafentzugs-Schlaf-EEG über die Dauer von einer Stunde. Neben der Einschlafphase konnte daher in einzelnen Fällen eine Schlaftiefe bis zum Schlafstadium C nach Loomis bzw. N3 der AASM erreicht werden.

Insgesamt nahmen zehn Mädchen und zwölf Jungen in der Patientengruppe an der neuropsychologischen Testung teil. Es zeigte sich jedoch bei einem männlichen Teilnehmer, dass aufgrund mangelnder Konzentrationsfähigkeit keine vollständige Datenerhebung möglich war. Folglich wurde der betroffene Datensatz in der statistischen Auswertung nicht berücksichtigt. Auch die Rohdaten einer weiteren Patientin wurde nicht mit in die Auswertung einbezogen, da sich bei fraglichem Befund des Wach-EEGs in dem nachträglich erfolgten Schlaf-EEG Sharp waves nicht sicher identifizieren ließen.

Letztendlich wurden für die statistische Auswertung die Daten von neun Mädchen und elf Jungen verwendet, deren Befunde Tabelle 2 zu entnehmen sind.



Tabelle 2: EEG-Befunde und kognitive Störungen der Patienten

Nr./ Sex	Alter in Jahren	EEG- Art	Lokalisation	Morphe	Teilleistungs-/ Kognitive Störung
1/m	10 4/12	S-EEG	Frontal rechts>links	CSWS, Sharp Waves	Störung des auditiv-gebundenen seriellen Denkens
3/m	7 11/12	S-EEG	Parietookzipito- temporal links, Okzipital rechts	Sharp Waves	Konzentrationschwäche, Störung des auditiven Gedächtnisses
4/w	6 2/12	W-EEG	Temporal links	Sharp Waves	Störung der Sprache
5/m	6 6/12	S-EEG	Zentro- parietal rechts	Sharp und Spike Waves	Störung der Sprache und der Feinmotorik
6/w	9 5/12	S-EEG	Zentro- temporal rechts	Sharp Waves	Störung der Sprache
7/w	7 3/12	S-EEG	Frontozentro- temporal und Temporo- okzipital bilateral	Sharp Waves	Konzentrations- /Merkschwäche, Störung der anschauungsgebundenen Wahrnehmung
8/m	8 5/12	S-EEG	Zentro- temporal rechts	Sharp Waves	Störung schulischer Fertigkeiten, Konzentrationschwäche
9/m	7 7/12	S-EEG	Parieto- temporal rechts	Sharp Waves	Störung der Konzentration, des rechnerischen Denkens und des räumlichen Gedächtnisses
10/w	8 4/12	S-EEG	Temporo- frontal rechts	Sharp Waves	Störung der Grob- und Feinmotorik, Differenzen im ganzheitlichen Denken
11/m	7 1/12	S-EEG	Parieto- temporookzipital bilateral	Sharp Waves	Störung der Feinmotorik
12/m	6 6/12	W-EEG	Parietal links	Spike und Sharp Waves	keine
13/m	7 11/12	S-EEG	Parietal rechts	Sharp Waves	kombinierte Entwicklungsstörung mit Störung der Sprache
14/w	9 8/12	W-EEG	Zentro- parietal links	Sharp Waves	Entwicklungsverzögerung mit Störung des logischen Denkens, der Sprache und der Feinmotorik
15/w	7 4/12	S-EEG	Parietal links	Sharp Waves	keine
16/m	6 9/12	S-EEG	Fronto- zentral bilateral	Spike und Sharp Waves	kombinierte Entwicklungsstörung mit Störung der Grob- und Feinmotorik, Kognition, Konzentration und Aufmerksamkeit
17/w	8 2/12	W-EEG	Zentro- parietal rechts	Sharp Waves	keine
29/w	6 4/12	S-EEG	Parieto- okzipitotemporal rechts > links	Sharp Waves	Störung der Feinmotorik, sensorische Wahrnehmungsstörung, sprachliche Teilleistungsstörung, Konzentrationschwäche
36/m	9 2/12	W-EEG	Zentro- parietal links, Parietal rechts	Sharp Waves links, Wenig aktive Spike Waves rechts	kombinierte Entwicklungsstörung mit Störung des ganzheitlichen Denkens, Lese-Rechtschreib-Störung
41/m	8 5/12	S-EEG	Intermittierend frontal beidseits und zentral betont	polymorphe steilere Abläufe, Sharp waves, Spikes, abortive Doppelspikes	Sprachdefizit, kombinierte Entwicklungsverzögerung mit Störung der Konzentration und Merkfähigkeit
42/w	9 4/12	S-EEG	Temporal rechts	Spike-wave- Komplex	Rechtschreibstörung

Bei 15 der 20 Patienten konnte auf aktuelle Ableitungen im Schlaf zurückgegriffen werden. Von den restlichen fünf Patienten bezog sich der aktuellste Befund auf ein Wach-EEG, bei vier dieser Kinder lag jedoch ein älteres Schlaf-EEG mit Nachweis aktiver Sharp waves vor. Insgesamt zeigten sich ab dem Schlafstadium N2 in einem Zeitraum von 5 Minuten mindestens 100 Spikes bei den Patienten. In der automatischen Auszählung ergab sich letztendlich ein Gesamtdurchschnitt von 303 Spikes pro 5 Minuten.

Bei sechs Kindern (drei Mädchen, drei Jungen) bestand eine aktuelle oder kürzlich beendete antiepileptische Therapie mit Sultiam, unter welcher dennoch ein Sharp wave-Fokus im aktuellen EEG nachweisbar war. Weiterhin zeigte sich, dass bei zehn der elf Jungen eine Teilleistungs- und/oder Entwicklungsstörung vorlag. Hinsichtlich der weiblichen Patienten bestand bei sieben der neun untersuchten Mädchen die Diagnose einer Teilleistungs- oder Entwicklungsstörung (Tabelle 2).

#### 4.2.2 Probandengruppe

Entsprechend der Teilnehmerzahl in der Patientengruppe bestand die Probandengruppe ebenfalls aus 20 Teilnehmern im Grundschulalter. Die Kinder wurden sowohl über die Kopfschmerzsprechstunde und neuropädiatrische Sondersprechstunde der Abteilung Neuropädiatrie als auch über die diabetologische Sprechstunde der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin der Friedrich-Schiller-Universität Jena ausgewählt. Als Einschlusskriterium zählte der fehlende Nachweis epilepsietypischer Potentiale oder eines Herdbefundes in allen bisher abgeleiteten EEGs mit dem neuesten EEG aus den letzten 1 ½ Jahren. Leichte Allgemeinveränderungen im EEG stellten kein Ausschlusskriterium dar. Bei einer Teilnehmerin aus der Kopfschmerzsprechstunde war unter Fotostimulation eine paroxysmale Reaktion, jedoch keine Sharp waves, aufgetreten. Es gab weder vor Einschluss in die Studie noch bis zu zwei Jahre danach Hinweise auf eine iktale Symptomatik.

Zusätzlich zum bereits genannten Einschlusskriterium musste ein Alter, analog zur Patientengruppe, zwischen sechs und zehn Jahren vorliegen. Kinder mit Verdacht auf Teilleistungs- und/oder kognitiven Störungen oder AD(H)S wurden ausgeschlossen. Grundsätzlich musste überdies das Einverständnis der Sorgeberechtigten für die Durchführung, Dokumentation und Auswertung der Untersuchung gegeben sein. Letztendlich wurden zehn Mädchen und zehn Jungen eingeschlossen, deren Befunde in Tabelle 3 aufgeführt sind.

Tabelle 3: EEG-Befunde und allgemeine Diagnosen der Probanden

Nr./ Sex	Alter in Jahren	EEG-Art	Befund	Diagnosen
18/m	9 8/12	W-EEG	Kein Herdbefund, Keine Zeichen gesteigerter neuronaler Erregbarkeit	Spannungskopfschmerz
19/w	9 8/12	W-EEG	Kein Herdbefund, Keine Zeichen gesteigerter neuronaler Erregbarkeit	Migräne ohne Aura
20/w	7 10/12	W-EEG	Kein Herdbefund, Keine Zeichen gesteigerter neuronaler Erregbarkeit	Kopfschmerz
21/m	9 4/12	W-EEG	Kein Herdbefund, Keine Zeichen gesteigerter neuronaler Erregbarkeit	Migräne
22/m	7 4/12	W-EEG	Kein Herdbefund, Keine Zeichen gesteigerter neuronaler Erregbarkeit	Kopfschmerz,
24/w	6 10/12	W-EEG	Kein Herdbefund, Keine Zeichen gesteigerter neuronaler Erregbarkeit	Migräne ohne Aura
25/w	6 10/12	W-EEG	Kein Herdbefund, Keine Zeichen gesteigerter neuronaler Erregbarkeit	Mischform Migräne/ Spannungskopfschmerz
26/w	9 2/12	W-EEG	Kein Herdbefund, Keine Zeichen gesteigerter neuronaler Erregbarkeit	Migräne ohne Aura
27/m	8 10/12	W-EEG	Kein Herdbefund, Keine Zeichen gesteigerter neuronaler Erregbarkeit	Spannungskopfschmerz
28/m	6 0/12	W-EEG	Kein Herdbefund, Keine Zeichen gesteigerter neuronaler Erregbarkeit	rheumatische Erkrankung bei Psoriasis
30/w	7 7/12	W-EEG	Alpha-Auflösung wegen Vigilanzschwankung	Kopfschmerz
31/w	10 4/12	W-EEG	Kein Herdbefund, Keine Zeichen gesteigerter neuronaler Erregbarkeit	Kopfschmerz
32/m	6 1/12	W-EEG	Leichte Allgemeinveränderung mit vermehrten Theta-Wellen	Diabetes mellitus Typ 1
33/w	7 0/12	W-EEG	Kein Herdbefund, Keine Zeichen gesteigerter neuronaler Erregbarkeit	multiple, statische Skotome, Hyperopie
34/w	8 3/12	W-EEG	Paroxysmale Fotoreaktion okzipital	Spannungskopfschmerz
35/w	10 1/12	W-EEG	Leichte Allgemeinveränderung bei altersnormaler Grundaktivität	Migräne
37/m	7 4/12	W-EEG	Kein Herdbefund, Keine Zeichen gesteigerter neuronaler Erregbarkeit	Rezidivierende Hypoglykämien
38/m	8 11/12	W-EEG	Kein Herdbefund, Keine Zeichen gesteigerter neuronaler Erregbarkeit	chronische Bauchschmerzen
39/m	8 6/12	W-EEG	Kein Herdbefund, Keine Zeichen gesteigerter neuronaler Erregbarkeit	Spannungskopfschmerz
40/m	6 8/12	W-EEG	Intermittierende Allgemeinveränderungen	Spannungskopfschmerz

Die entsprechenden EEG-Ableitungen erfolgten bei nahezu allen Probanden im EEG-Labor der Jenaer Neuropädiatrie. Lediglich bei einem männlichen Probanden wurde auf einen Befund des Georgius-Agricola Klinikums Zeitz zurück gegriffen. Die Befunde basieren bei allen Probanden ausschließlich auf Ableitungen im Wachzustand. Für eine Aufzeichnung im Schlaf, was in dieser Altersgruppe als Schlafentzugs-Schlaf-EEG hätte erfolgen müssen, lag keine klinische Indikation vor. Somit wurde der zusätzliche Aufwand eines Schlafentzugs-Schlaf-EEG, was ausschließlich Studienzwecken dient, als unverhältnismäßig und für die betroffenen Kinder und deren Eltern als nicht zumutbar angesehen.

Bei den sechs Jungen und neun Mädchen aus der Kopfschmerzsprechstunde war die Schmerzfreiheit während der Testung und dem Zeitintervall zwischen Lernphase und zweiter Phase Voraussetzung zur Teilnahme bzw. Fortführung der Untersuchung. Die drei männlichen Probanden, welche über die diabetologische Sprechstunde ausgewählt wurden, gaben ebenfalls keine Beeinträchtigungen während oder zwischen den Testsituationen an. Die restlichen zwei Kinder aus dem Patientenpool der neuropädiatrischen Sondersprechstunde zeigten desgleichen keine für das Ziel der Untersuchung beeinträchtigenden Auffälligkeiten.

### 4.3 Neuropsychologische Tests

Für die neuropsychologische Testung kamen der Verbale Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT) und ein eigens für die vorliegende Untersuchung entworfener visueller Merkfähigkeitstest zum Einsatz. Auf diese Weise wurde sichergestellt, dass verschiedenartige kognitive Leistungen beurteilt werden konnten. In Anbetracht des erforderlichen zwölfstündigen Zeitintervalls zwischen der Lernphase und der zweiten Phase war eine Anpassung im Ablauf des VLMT notwendig. In Bezug auf den visuellen Merkfähigkeitstest wurden in Zusammenarbeit mit der Psychologin der Abteilung Neuropädiatrie geeignete Bilder aus schon bekannten Testverfahren ausgewählt und zu einem eigenständigen Test zusammengestellt. Im Folgenden werden beide Verfahren und die verwendeten Parameter eingehender erläutert.

#### 4.3.1 Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT)

Der VLMT ist ein aus dem Amerikanischen (Auditory Verbal Learning Test, kurz AVL) übertragenes und weiterentwickeltes neuropsychologisches Testverfahren, dass zur Erfassung sowohl der Kurzzeit- als auch Langzeitkomponente des Verbalgedächtnisses dient. Eine Studie von 1997 zeigte, dass „... der VLMT (...) ein valides und ökonomisches

Instrumentarium zur Diagnose von Gedächtnisleistungen auch bei Kindern ..." darstellt (Schweisthal 1997: S. 129).

Grundsätzlich liegt für den VLMT eine Altersnormierung für ein Kollektiv von gesunden 6- bis 14-jährigen Kindern vor, das in zwei Altersstufen getrennt wurde. Die erste Kategorie umfasst die Kinder im Alter von sechs bis neun Jahren, während in der zweiten Kategorie die 10- bis 14-Jährigen eingeteilt wurden. Die in der vorliegenden Arbeit getestete Studienpopulation umfasst davon abweichend Kinder im Alter von sechs bis zehn Jahren. Eine Altersabhängigkeit wurde jedoch nur für wenige Parameter wie die Gesamtlernleistung und die Wiedererkennungslleistung festgestellt (Schweisthal 1997, Helmstaedter et al. 2001). Der benannte Unterschied zwischen Studienpopulation und Normierungskollektiv stellt daher keine Einschränkung für die Anwendung des VLMT in dieser Arbeit dar.

Ferner eignet sich der VLMT außerordentlich gut für die vorliegende Studie, da nur für die Gesamtlernleistung zweifelsfreie Belege für eine Abhängigkeit vom Intelligenzquotienten vorliegen (Query und Megran 1983, Bleecker et al. 1988, Helmstaedter et al. 2001). Da gerade dieser Parameter für die Zielsetzung der Studie von untergeordneter Bedeutung ist, war somit eine Korrektur der Ergebnisse um die Intelligenzleistung nicht notwendig.

#### 4.3.1.1 Ablauf des VLMT

Der VLMT ist grundsätzlich aus einer Lern- und Interferenzliste mit jeweils 15 semantisch unabhängigen Wörtern aufgebaut. Zusätzlich liegt eine Wiedererkennungsliste vor, die sowohl alle Begriffe der Lern- und Interferenzliste umfasst, als auch 20 weitere Wörter, von denen jeweils zehn eine semantische und zehn eine phonetische Ähnlichkeit mit den Begriffen der Lern- und Interferenzliste aufweisen.

Der spezifischen Zielsetzung der Studie entsprechend, musste der ursprüngliche Aufbau des VLMT gering modifiziert werden. Daher bestand der VLMT in dieser Studie aus zwei Phasen. In der ersten Phase, der Lernphase, erfolgten fünf Lerndurchgänge (Dg1 bis Dg5), in denen jeweils die Lernliste den Kindern vorgelesen und anschließend abgefragt wurde. Die Lernphase endete mit einer nochmaligen freien Abfrage der Lernliste nach einer zeitlichen Verzögerung von etwa 20 Minuten (Dg6). Nach dem entsprechenden Nacht- bzw. Tagintervall von etwa zwölf Stunden folgte die zweite Phase der Testung. Diese begann mit der einmaligen Präsentation und Abfrage der Interferenzliste (DgI). Sich unmittelbar anschließend wurde erneut die Lernliste frei überprüft (Dg7).

Zu Beginn der Studie war angedacht, den Test nach dem Abruf der Lernliste (Dg7) zu beenden um die Konzentrationsspanne der Kinder nicht zu überfordern. Besonders mit

Hinsicht darauf, dass auch noch ein weiteres, visuelles Testverfahren eingesetzt wurde. Da sich jedoch nach den ersten Teilnehmern zeigte, dass die Kinder die Aufgaben gut bewältigten, wurde entsprechend dem Original das Vorlesen der Wiedererkennungsliste (DgW) hinzugefügt. Dabei sollten die Kinder mittels „Ja“-Antworten ausschließlich die Wörter der Lernliste identifizieren. Da die Wiedererkennungsliste erst im Verlauf ergänzt wurde, liegen hierfür nur die Ergebnisse von 12 der 20 Patienten für Nacht- und Tagtestung vor. In der Probandengruppe absolvierten alle Kinder die Wiedererkennungsliste.

Wie aus dem Studiendesign ersichtlich, war die zweimalige Testung aller Teilnehmer in einem Abstand von mindestens 3 Wochen notwendig. Um einen Praxiseffekt von der Nacht- auf die Tagtestung zu vermeiden, wurde für die Tagtestung die Parallelform des VLMT eingesetzt. Wenngleich noch keine Normierung für diese Parallelform anhand eines gesunden Probandenkollektivs vorliegt, konnte jedoch in verschiedenen Studien mit Epilepsiepatienten eine stabile Retestreliabilität nachgewiesen werden (Hermann et al. 1996, Sawrie et al. 1996). Im Gegensatz zu der Wiedererkennungsliste der Originalform liegen für die Parallelform zwei getrennte Wiedererkennungslisten vor, welche jeweils 50 Begriffe zur Abfrage der Parallel-Lernliste und 50 Begriffe für die Abfrage der Parallel-Interferenzliste umfassen. Im Rahmen der Studie wurde aus diesen zwei eine einzige Wiedererkennungsliste geformt, welche sowohl die 30 Wörter von Lern- und Interferenzliste der Parallelform enthält, als auch 20 weitere Wörter mit semantischer oder phonetischer Ähnlichkeit zu den zwei Listen.

#### 4.3.1.2 Verwendete Parameter

Der Zielsetzung der vorliegenden Untersuchung entsprechend wurden nur bestimmte Messparameter für die statistische Auswertung ausgewählt (Tabelle 4). Neben den Leistungen in den einzelnen Durchgängen war die Differenz zwischen Abruf der Lernliste im letzten Durchgang der Lernphase (Dg5) und in der zweiten Phase (Dg7) von besonderem Interesse. Diese Differenz, welche als Verlust nach Interferenz (Dg5-Dg7) bezeichnet wird, ist aufgrund ihrer Unabhängigkeit von der Gesamtlernleistung besonders zur Untersuchung der Lernkonsolidierung geeignet. Interferenzfehler bei Abfrage der Lernliste in der 2. Phase (Dg7I) und der Wiedererkennungsliste (DgWI) stellen hierbei Verwechslungen mit der Interferenzliste dar. Die Addition der jeweiligen Interferenzfehler mit den restlichen Fehlern bildet die Gesamtfehlerzahl für den jeweiligen Durchgang (Dg7FPI, DgWFPI). Hinsichtlich der Wiedererkennungsleistung lag das Augenmerk weniger auf der Gesamtzahl an richtigen Antworten (DgW), sondern vielmehr auf der korrigierten Wiedererkennungsleistung (DgW-

FPI). Hierbei wird die Gesamtzahl an Fehlern von der Anzahl der korrekten Antworten subtrahiert.

Die genannten Parameter wurden sowohl in der Nacht- als auch in der Tagtestung erhoben. Um mögliche Verwechslungen zu vermeiden, wurden die Werte der Nachttestung mit dem zusätzlichen Kürzel NT und die Parameter der Tagtestung mit TT gekennzeichnet.

Tabelle 4: Statistisch untersuchte Parameter des VLMT

Bezeichnung		Kürzel	Ermittlung
<b>Parameter vor Intervall</b>	Gesamtlernleistung	SumDg1-5	Summe der Lernleistungen Dg1 bis Dg5
Zwölfstündiges Intervall mit oder ohne Schlaf			
<b>Parameter nach Intervall</b>	Abrufleistung der Interferenzliste	DgI	Anzahl an richtigen Wörtern bei Abruf der Interferenzliste
	Abrufleistung der Lernliste nach Interferenz	Dg7	Anzahl an richtigen Wörtern bei Abruf der Lernliste in der 2. Phase
	Interferenzfehler bei Abruf der Lernliste nach Interferenz	Dg7I	Anzahl an Verwechslungen mit Interferenzliste bei Abruf der Lernliste in der 2. Phase
	Gesamtfehlerzahl bei Abruf der Lernliste nach Interferenz	Dg7FPI	Anzahl aller Fehler bei Abruf der Lernliste in der 2. Phase
	Verlust nach Interferenz	Dg5-Dg7	Differenz zwischen Abrufleistung der Lernliste im letzten Lerndurchgang (Dg5) und in der 2. Phase
	Wiedererkennungsleistung	DgW	Anzahl richtig erkannter Wörter beim Vorlesen der Wiedererkennungsliste
	Interferenzfehler bei Wiedererkennungsleistung	DgWI	Anzahl an Verwechslungen mit Interferenzliste beim Vorlesen der Wiedererkennungsliste
	Gesamtfehlerzahl bei Wiedererkennungsleistung	DgWFPI	Anzahl aller Fehler beim Vorlesen der Wiedererkennungsliste
	Korrigierte Wiedererkennungsleistung	DgW-FPI	Subtraktion der Gesamtfehlerzahl von der Wiedererkennungsleistung

#### 4.3.2 Visueller Assoziationstest

Neben dem VLMT wurde ein weiteres Testverfahren eingesetzt um auch über das non-verbale Gedächtnis Informationen zu erhalten. Angesichts des Fehlens eines für die vorliegende Zielsetzung geeigneten Verfahrens erfolgte die Zusammenstellung eines eigenständigen visuellen Kartentests. Auf den Karten waren einfarbige Objekte abgebildet, welche die Kinder sich merken sollten. Die gewählte Bezeichnung als Visueller Assoziationstest (VAT) verweist hierbei auf die gedankliche Verknüpfung eines Objektes mit einer bestimmten Farbe.

Die entsprechenden Motive der Karten wurden dem Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Kinder im Vorschulalter-III entnommen (Ricken et al. 2007). Somit konnte davon ausgegangen werden, dass die Kinder aufgrund des Alters prinzipiell mit den Motiven vertraut sein mussten. Natürlich lagen für den VAT keinerlei Daten hinsichtlich Validität, Reliabilität oder Normierung vor. Da jedoch vor allem der intraindividuelle Vergleich der Leistungen interessierte, war dieser Nachteil von untergeordneter Bedeutung. Überdies wurde der VAT im Ablauf dem VLMT angepasst, sodass die Auswertung des VAT entsprechend den Vorgaben des VLMT erfolgen konnte. Damit konnte eine grundlegende Sicherheit bei der Interpretation der Ergebnisse erreicht werden.

#### 4.3.2.1 Entwurf des VAT

Bei der Auswahl der 24 Bilder aus dem Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Kinder im Vorschulalter-III wurde darauf geachtet, dass zu gleichen Teilen sowohl Alltagsgegenstände, die in vielen verschiedenen Farben auftreten, als auch Objekte, welche gewöhnlich mit einer bestimmten Farbe verbunden werden, vertreten sind (Ricken et al. 2007). Aus diesen wurden Original- und Parallelform, bestehend aus jeweils 12 Motiven, zusammengesetzt. Diese Anzahl schien nach Rücksprache mit der Psychologin der Abteilung Neuropädiatrie adäquat um sowohl eine Über- als auch eine Unterforderung der Kinder zu vermeiden.

Den sechs Motiven in der Originalform, denen gewöhnlich keine bestimmte Farbe zugeordnet wird, wurden somit analog sechs Alltagsobjekte in der Parallelform eingeordnet. Des Weiteren finden sich in beiden Formen jeweils zwei Tiere, eine geläufige Obstsorte und drei weitere Motive, die im alltäglichen Leben gedanklich mit bestimmten Farben verbunden werden. Bei der Auswahl der Farben für die zuletzt genannten Karten wurde darauf geachtet, dass ein für dieses Motiv nicht alltäglich auftretender Farbton verwendet wurde.

Jedes Motiv wurde in zwei unterschiedliche Farben eingefärbt und zur besseren Identifizierung mit dem entsprechenden Namen in der gleichen Farbe versehen. Letztendlich stand somit für die Nachttestung eine Originalform mit Lernliste und andersfarbige Interferenzliste, sowie für die Tagtestung eine Parallelform mit ebenfalls jeweils 12 Karten für Lernliste und andersfarbiger Interferenzliste zur Verfügung (Abbildung 4).



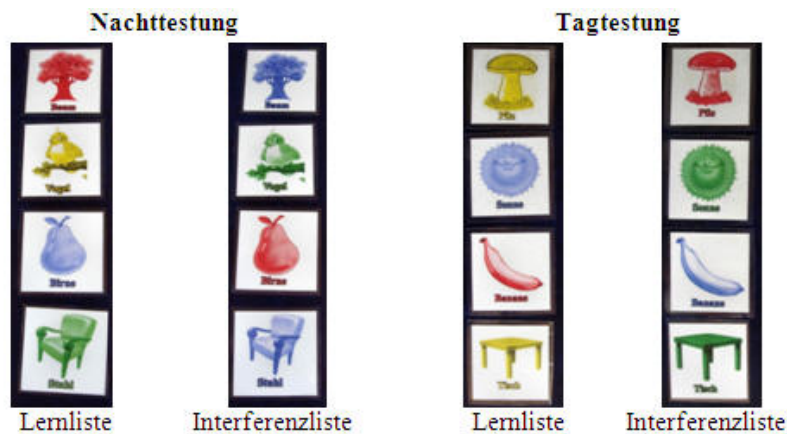


Abbildung 4: Auszüge der Karten des VAT aus der Original- und Parallelförm

In einer vor der eigentlichen Anwendung in der Studie erfolgten Pretestphase bei neurologisch und psychologisch gesunden Kindern hat sich gezeigt, dass die Präsentation der Karten in einer festen Reihenfolge und der Abruf in einer zufälligen Abfolge die am besten geeignete Methode darstellt. Die Abfrage erfolgte gezielt nach der Farbe des jeweiligen Kartenmotivs. Daher wurde für jeden Durchgang im Voraus eine zufällige Reihenfolge des Abrufs festgelegt. Diese sind auf den Testblättern für den VAT zusammen mit allen Karten im Anhang einsehbar.

#### 4.3.2.2 Ablauf des VAT

Der Ablauf des VAT entsprach mit der Lernphase und der 12 Stunden später folgenden zweiten Phase dem modifizierten Verlauf des VLMT. Wie aus dem Studiendesign (Abbildung 3) ersichtlich, war der genaue Ablauf von Nacht- und Tagtestung identisch, es variierten lediglich die einzelnen Uhrzeiten für Lernphase und zweiter Phase. In der Lernphase wurden den Patienten und Probanden die Bildkarten der Lernliste nacheinander präsentiert, wobei jede Karte nur einmal gezeigt wurde. Die Dauer des Betrachtungszeitraumes der einzelnen Karten war nicht beschränkt. Ein Durchgang wurde mit der unmittelbar nachfolgenden Abfrage der Farben für die einzelnen Motive komplettiert. Dieser Vorgang wurde bis auf maximal fünf Durchgänge (Dg1 bis Dg5) wiederholt um eine gewisse Lernleistung zu erreichen. Zeigte sich schon vor dem fünften Durchgang zweimalig nacheinander eine fehlerfreie Wiedergabe der Bilderfarben, erfolgten keine weiteren Lerndurchgänge. Nach einer kurzzeitigen Pause endete die Lernphase mit einem sechsten Durchgang, in dem einmalig die Lernliste ohne vorherige Darbietung abgefragt wurde (Dg6). Nach einem idealerweise zwölfstündigen Zeitintervall begann die zweite Phase mit der einmaligen Präsentation und Abfrage der andersfarbigen Interferenzliste (DgI). Abschließend wurde dann wieder nach den Farben der Lernliste gefragt (Dg7).

#### 4.3.2.3 Verwendete Parameter

Die Auswahl der untersuchten Parameter (Tabelle 5) erfolgte analog zu den verwendeten Parametern des VLMT. Besonderes Augenmerk wurde dabei wieder auf den Verlust nach Interferenz (Dg5-Dg7) gelegt, da dieser Parameter sozusagen das „Vergessen“ über das zwölfstündige Intervall widerspiegelt. Dies ist von großer Bedeutung für die Einschätzung der Lernkonsolidierung. Den Parametern wird in den folgenden Abschnitten – vergleichbar zum VLMT – das Kürzel NT für Nachttestung und TT für Tagtestung vorangestellt.

Tabelle 5: Statistisch untersuchte Parameter des VAT

Bezeichnung		Kürzel	Ermittlung
<b>Parameter vor Intervall</b>	Gesamtlernleistung	SumDg1-5	Summe der Lernleistungen Dg1 bis Dg5
Zwölfstündiges Intervall mit oder ohne Schlaf			
<b>Parameter nach Intervall</b>	Abrufleistung der Interferenzliste	DgI	Anzahl richtiger Antworten bei Abruf der Interferenzliste
	Abrufleistung der Lernliste nach Interferenz	Dg7	Anzahl richtiger Antworten bei Abruf der Lernliste in der 2. Phase
	Interferenzfehler bei Abruf der Lernliste nach Interferenz	Dg7I	Anzahl an Verwechslungen mit Interferenzliste bei Abruf der Lernliste in der 2. Phase
	Gesamtfehler bei Abruf der Lernliste nach Interferenz	Dg7FPI	Anzahl aller Fehler bei Abruf der Lernliste in der 2. Phase
	Verlust nach Interferenz	Dg5-Dg7	Differenz zwischen Abrufleistung der Lernliste im letzten Lerndurchgang und in der 2. Phase

#### 4.3.3 Konkreter Testablauf

Alle Teilnehmer wurden insgesamt zu vier Zeitpunkten getestet. So erfolgte zuerst die Nachttestung mit der abendlichen Lernphase und der zweiten Phase am nächsten Morgen. Für diese Testung wurde für beide Testverfahren die Originalform verwendet. Die Tagtestung mit morgendlicher Lernphase und zweiter Phase am Abend fand mit einem Abstand von mindestens 3 Wochen statt. Zur Vermeidung der Verzerrung der Ergebnisse durch einen Praxiseffekt kam in beiden Testverfahren die jeweilige Parallelförm zum Einsatz. Der genaue Ablauf zu den einzelnen Sitzungen ist in Abbildung 5 veranschaulicht.

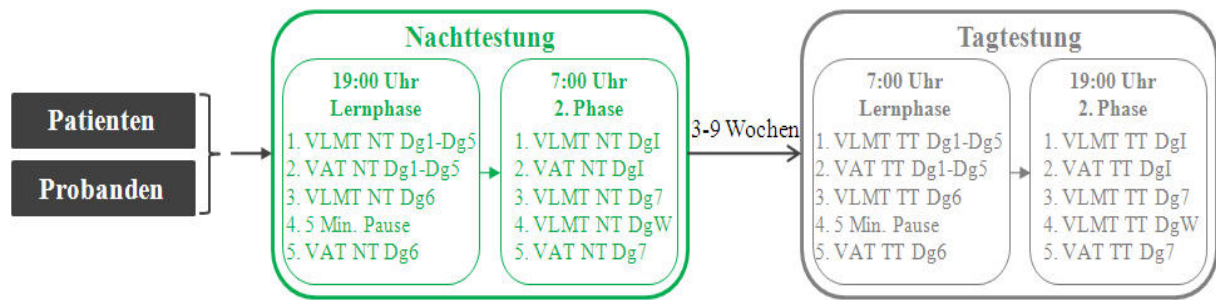


Abbildung 5: Detaillierter Ablauf der Studie: NT = Nachttestung, TT = Tagtestung, Min. = Minuten

### Testsituation

Die einzelnen Sitzungen wurden alle von der gleichen Person geleitet. Hierbei wurde Wert auf die identische Vorgabe der Instruktionen und einen einheitlichen Testablauf bei allen Teilnehmern gelegt.

Die Testungen fanden bevorzugt im heimischen Umfeld statt, da die vertraute Umgebung als positiver Faktor für die Einstellung der Kinder gegenüber der Testsituation angesehen wurde. Ebenso war je nach Wunsch des Kindes ein Elternteil oder beide Eltern als Begleitung bei der Untersuchung anwesend. Zusätzlich wurde besonders auf die Herstellung einer ruhigen und konzentrationsfördernden Atmosphäre durch die Testleiterin geachtet, um eine Verzerrung der Ergebnisse durch die unterschiedlichen Umgebungen zu minimieren.

Bei zwei Patienten (ein Mädchen und ein Junge) war es nicht möglich, die Testung ausschließlich im heimischen Milieu durchzuführen. Im Fall des männlichen Patienten erfolgte zwar die Nachttestung zu Hause, die Tagtestung wurde jedoch im Rahmen eines stationären Aufenthaltes auf der Station 10 der Jenaer Abteilung für Neuropädiatrie im dortigen Spielzimmer durchgeführt. Das Mädchen absolvierte hingegen die Nachttestung in der Jenaer Kinderklinik und die Tagtestung im heimischen Umfeld. Auch im Rahmen dieser Sitzungen wurde auf eine beruhigende und konzentrationsfördernde Umgebung geachtet.

### Testzeiten

Die in der Abbildung 5 angegebenen Zeiten für die einzelnen Sitzungen konnten nicht immer derart streng eingehalten werden, da Rücksicht auf die individuellen Tagesabläufe der Familien genommen werden musste. Es war zu erwarten, dass daraus Unterschiede in den Intervallen zwischen Lernphase und zweiter Phase erwachsen würden. Letztendlich begann die Lernphase der Nachttestung im Mittel zwischen 18:00 und 20:00 Uhr. Die Dauer dieser Sitzung umfasste in der Regel 20 bis 30 Minuten. Am darauffolgenden Morgen erfolgte

ungefähr zwischen 6:30 und 9:00 Uhr die zweite Phase, die in der Regel etwa 15 Minuten dauerte.

Nach frühestens 3 Wochen schloss sich die Tagtestung an, welche grundlegend nach dem gleichen Schema ablief. Die Lernphase absolvierten die Kinder meistens zwischen 6:30 und 9:00 Uhr. Die zweite Phase wurde dann im Mittel zwischen 18:00 und 20:00 Uhr durchgeführt. Die Eltern wurden bei der Tagtestung darauf hingewiesen, dass eine Mittagsruhe in diesem Intervall vermieden werden sollte.

#### 4.4 Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte mittels SPSS Statistics (Superior Performing Software System) mit der Version 17.0 für Windows. Neben der deskriptiven Statistik wurde der Mann-Whitney-U-Test für nichtverbundene Stichproben zum Vergleich von Patienten- und Probandengruppe hinsichtlich Alter und Testzeiten eingesetzt. Der gleiche Test diente ebenfalls zur Analyse der Testergebnisse von weiblichen und männlichen Teilnehmern innerhalb der Gruppen um geschlechtsspezifische Unterschiede zu ermitteln. Zum Vergleich der Geschlechterverteilung in den Gruppen fand der  $\chi^2$ -Test Anwendung.

Das Vorgehen zur statistischen Untersuchung der eigentlichen Fragestellung ist in Abbildung 6 schematisch illustriert. Es wurden nichtparametrische Tests verwendet, da eine geringe Studienpopulation vorlag und eine Normalverteilung der Daten nicht zweifelsfrei angenommen werden konnte.

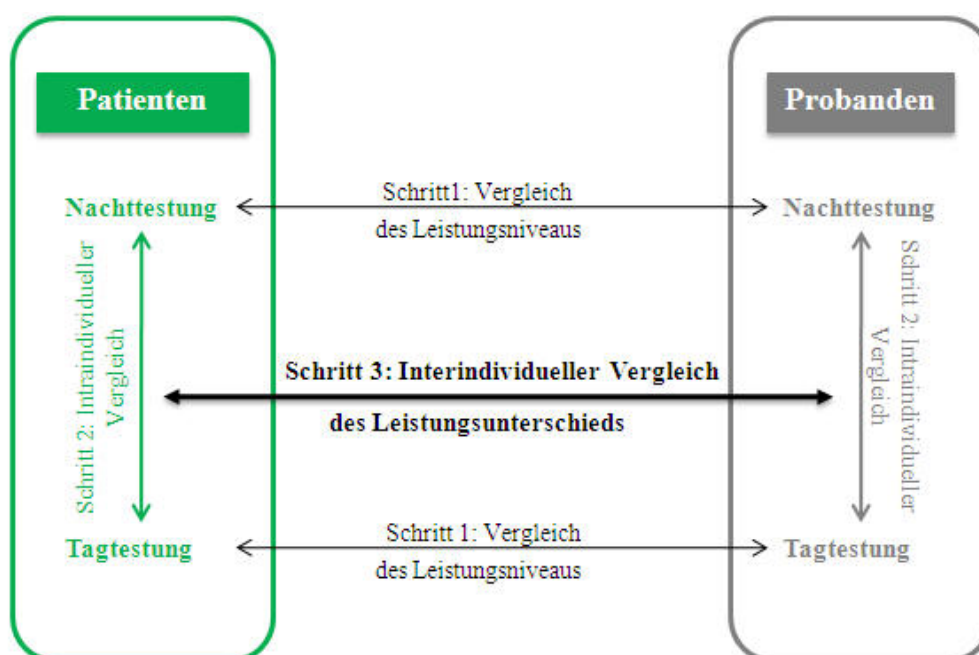


Abbildung 6: Schrittweises Vorgehen bei der statistischen Analyse

Es wurden mittels des Mann-Whitney-U-Tests die Testergebnisse von Patienten und Probanden für die Nacht- bzw. Tagtestung getrennt verglichen (Schritt 1). Dieser erste Schritt ermöglichte somit eine grundsätzliche Aussage über den Unterschied zwischen beiden Gruppen im Leistungsniveau. Ferner erfolgte getrennt für die Patienten- und die Probandengruppe der Wilcoxon-Test für abhängige Stichproben um intraindividuelle Unterschiede zwischen der Nacht- und Tagtestung innerhalb der Gruppen zu ermitteln (Schritt 2).

Zusätzlich wurden die im Schritt 2 beobachteten Leistungsunterschiede der Patienten und Probanden miteinander verglichen (Schritt 3). Im Rahmen dieses letzten Schritts wurden in beiden Gruppen für alle Parameter die Rohdaten der Nachttestung von denen der Tagtestung subtrahiert. Abschließend erfolgte der Vergleich der auf diese Weise berechneten Differenzen zwischen Patienten und Probanden im Mann-Whitney-U-Test.

Für alle beobachteten Resultate wurde ein p-Wert kleiner als  $p=0,05$  für signifikant angesehen. Da bei der Durchführung sowohl des Wilcoxon- als auch des Mann-Whitney-U-Tests im SPSS ausschließlich die signifikanten Werte für eine zweiseitige Fragestellung (Variable A unterscheidet sich von Variable B) erscheinen, wurden diese p-Werte durch 2 dividiert um somit die Signifikanz für eine einseitige Fragestellung (Variable A ist größer bzw. kleiner als Variable B) zu erhalten. Dieses Vorgehen war notwendig, da nicht nur eindeutige Aussagen über das Vorhandensein von Unterschieden, sondern letztendlich auch über die Richtung dieser Unterschiede gewünscht waren.

## 5 Ergebnisse

In der statistischen Analyse wurden letztendlich die Daten von 20 Probanden und 20 Patienten ausgewertet. Eine Ausnahme stellen die Parameter der Wiedererkennungsliste des VLMT (DgW, DgWI, DgWFPI und DgW-FPI) dar. Hierfür lagen lediglich die Daten von zwölf Patienten (sechs Mädchen und sechs Jungen) aus der Nacht- und Tagtestung vor, da diese Liste erst im Verlauf in die Studie aufgenommen wurde. Von den Probanden absolvierten alle die Wiedererkennungsliste.

### 5.1 Rahmenbedingungen

#### 5.1.1 Studienpopulation

##### 5.1.1.1 Alter der Teilnehmer

Für das mittlere Alter der Mädchen und Jungen in den beiden Gruppen ergaben sich im direkten Vergleich keine signifikanten Unterschiede (Tabelle 6).

Tabelle 6: Mittleres Alter der Patienten und Probanden nach Geschlechtern getrennt

		Mittleres Alter (in Jahren)	p-Wert
Patienten	Mädchen	8,00	0,441
	Jungen	7,87	
Probanden	Mädchen	8,38	0,197
	Jungen	7,89	

Ebenso bestand ein ausgeglichenes Verhältnis in der Altersverteilung zwischen Patienten und Probanden (Abbildung 7). Im Anhang sind die detaillierten p-Werte über die Altersverteilung in den beiden Gruppen zu finden.

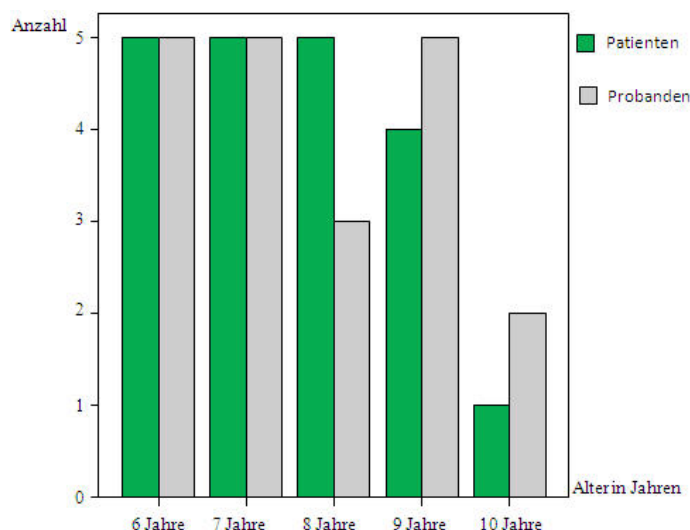


Abbildung 7: Altersverteilung in den beiden Gruppen

### 5.1.1.2 Geschlechterverteilung

Das in Tabelle 7 dargestellte Ergebnis des Chi<sup>2</sup>-Tests bestätigt des Weiteren ein weitgehend ausgeglichenes Verhältnis zwischen weiblichen und männlichen Teilnehmern in der Patienten- und der Probandengruppe.

Tabelle 7: Verteilung von Mädchen und Jungen in den zwei Gruppen

	<b>Mädchen</b>	<b>Jungen</b>	<b>p-Wert</b>
Patienten	9	11	0,500
Probanden	10	10	

### 5.1.2 Testzeiten

Die Anpassung der Sitzungszeiten an den Tagesablauf der verschiedenen Familien resultierte in den aus Tabelle 8 ersichtlichen Unterschieden des zeitlichen Testablaufs. Auffällig waren besonders die Unterschiede zwischen Probanden und Patienten in den Zeiten der Nachttestung. So fand bei den Patienten die abendliche Lernphase der Nachttestung im Schnitt 29 Minuten früher statt als in der Probandengruppe. Zusätzlich erfolgte die zweite Phase am Morgen in der Patientengruppe im Mittel um 24 Minuten später. Daraus resultiert das um 0,88 Stunden signifikant längere Intervall zwischen Lernphase und der zweiten Phase in der Nachttestung bei den Patienten.

In der Tagtestung ließen sich hingegen keine signifikanten Unterschiede nachweisen. Die Lernphase wurde in beiden Gruppen etwa gegen 7:30 Uhr durchgeführt und die zweite Phase erfolgte bei Patienten wie Probanden ca. 18:50 Uhr. Der zeitliche Abstand zwischen diesen beiden Phasen ist mit annähernd 11,5 Stunden daher ebenfalls vergleichbar.

Tabelle 8: Uhrzeiten und Abstände der einzelnen Sitzungen

		<b>Patienten</b>	<b>Probanden</b>	<b>p-Wert</b>
Nachttestung	Zeit Lernphase	18:37	19:06	<b>0,003</b>
	Zeit 2. Phase	7:42	7:18	<b>0,018</b>
	Zeitintervall in Stunden	13,08	12,20	<b>0,002</b>
Tagtestung	Zeit Lernphase	7:21	7:29	0,410
	Zeit 2. Phase	18:50	18:49	0,495
	Zeitintervall in Stunden	11,48	11,34	0,239
Abstand zwischen NT und TT	in Wochen	6,15	6,13	0,071

Bei der Gegenüberstellung der Intervalllänge in Nacht- und Tagtestung bestand allerdings sowohl bei den Patienten als auch bei den Probanden ein signifikant längeres Intervall in der Nachttestung (Abbildung 8). Diese Diskrepanz ist in beiden Gruppen in annähernd gleichem

Ausmaß vorhanden, wie der p-Wert von 0,073 beim direkten Vergleich verdeutlicht (Abbildung 8).

Der Abstand zwischen der Nachttestung und Tagtestung zeigte sich mit durchschnittlich etwa 6 Wochen in beiden Gruppen annähernd gleich (Tabelle 8).

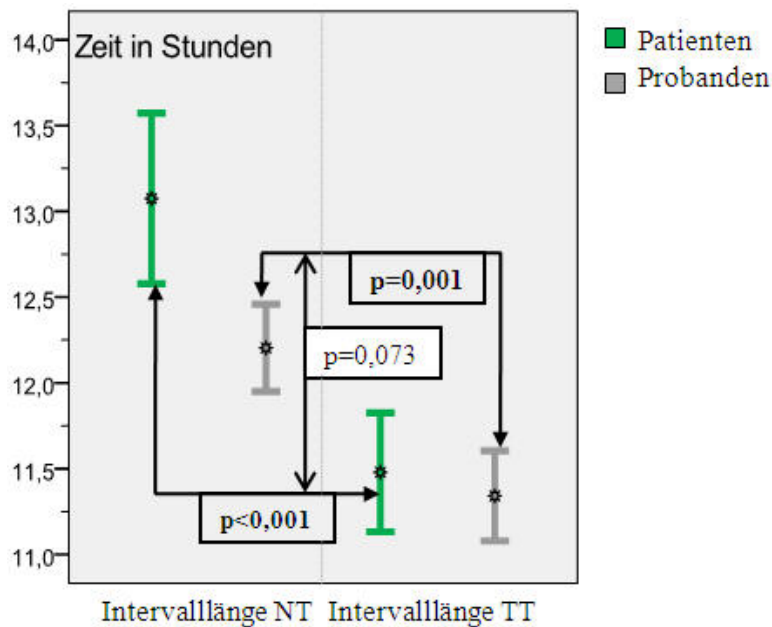


Abbildung 8: Intervalllänge in Nacht- und Tagtestung; NT = Nachttestung, TT = Tagtestung, \*=Mittelwert

## 5.2 Ergebnisse der neuropsychologischen Tests

In den folgenden Abschnitten werden die Ergebnisse der neuropsychologischen Testverfahren vorgestellt sowie die Leistungen der beiden Gruppen verglichen. Dabei sind der intraindividuelle Leistungsunterschied zwischen Nacht- und Tagtestung bei Patienten sowie Probanden (Schritt 2 in Abbildung 6) und der anschließende Vergleich der Größe dieses Leistungsunterschieds zwischen den Gruppen (Schritt 3 in Abbildung 6) von besonderem Interesse.

### 5.2.1 Ergebnisse des VLMT

#### 5.2.1.1 Vergleich der Ergebnisse von Mädchen und Jungen

Bevor eine Analyse der gruppenspezifischen Daten aus dem VLMT erfolgen konnte, wurden zunächst die Leistungen von Mädchen und Jungen innerhalb der beiden Gruppen verglichen um geschlechtsspezifische Unterschiede auszuschließen. Die ausführlichen Daten befinden sich im Anhang.



### *Vergleich der Ergebnisse von weiblichen und männlichen Probanden*

Der Mann-Whitney-U-Test ergab bei den Probanden in der Nachttestung lediglich für die korrigierte Wiedererkennungslleistung (DgW-FPI) ein besseres Ergebnis bei den Mädchen. Der Mittelwert der weiblichen Probandinnen lag mit 13,70 signifikant höher als der Wert der Jungen mit durchschnittlich 12,40 ( $p=0,017$ ). In der Tagtestung war des Weiteren eine signifikant höhere Gesamtlernleistung (SumDg1-5) der Mädchen auffällig (Mädchen: 48,90; Jungen 44,20;  $p=0,032$ ). Hinsichtlich der restlichen Parameter aus der Nacht- und Tagtestung zeigten sich keine weiteren bedeutenden Unterschiede.

### *Vergleich der Ergebnisse von weiblichen und männlichen Patienten*

Aus der Analyse der verbalen Leistungen von Mädchen und Jungen mit Sharp waves waren mittels des Mann-Whitney-U-Tests sowohl in der Nachttestung als auch in der Tagtestung für alle Parameter keine signifikanten Unterschiede erkennbar.

Da die Anzahl der konkreten Unterschiede mit nur zwei signifikanten Abweichungen zwischen weiblichen und männlichen Probanden sehr gering ist, wurde eine Aufteilung der weiteren Analyse des VLMT nach Geschlechtern nicht als notwendig erachtet. Im Folgenden werden die Ergebnisse daher ausschließlich mit den einzelnen Gruppen als Gesamtstichprobe vorgestellt.

#### 5.2.1.2 Vergleich der Ergebnisse von Patienten und Probanden

In den kommenden Absätzen werden kurz die Leistungen der Patienten und Probanden in den beiden Testungen vorgestellt und verglichen (Schritt 1 in Abbildung 6).

### *Vergleich der Ergebnisse in der Nachttestung*

Aus dem Vergleich der Ergebnisse aus der Nachttestung (Schritt 1 in Abbildung 6) geht sehr deutlich hervor, dass die Probanden ein beträchtlich höheres Leistungsniveau aufwiesen als die Patienten.

Der Mittelwert der Gesamtlernleistung (SumDg1-5) lag in der abendlichen Lernphase bei den Probanden mit 45,60 signifikant höher als in der Patientengruppe mit 33,50.

Ähnliche Resultate zeigten sich beim Vergleich der Abrufleistung der Interferenzliste (DgI) am nächsten Morgen. Hierbei erzielten die Kinder ohne Sharp waves mit durchschnittlich 3,85 ein signifikant schlechteres Ergebnis als die Probanden mit 5,25.

Tabelle 9: VLMT: Ergebnisse der Patienten und Probanden in der Nachttestung

		<b>Patienten</b>	<b>Probanden</b>	<b>p-Wert</b>
Nachttestung	VLMT NT SumDg1-5	33,50	45,60	<b>0,001</b>
	<b>Intervall mit Schlaf</b>			
	VLMT NT DgI	3,85	5,25	<b>0,006</b>
	VLMT NT Dg7	5,35	9,25	<b>&lt;0,001</b>
	VLMT NT Dg7I	0,20	0,05	0,215
	VLMT NT Dg7FPI	1,25	0,25	<b>0,004</b>
	VLMT NT Dg5-Dg7	3,15	1,55	<b>0,008</b>
	VLMT NT DgW	13,08	14,55	<b>0,004</b>
	VLMT NT DgWI	3,25	0,70	<b>0,002</b>
	VLMT NT DgWFPI	5,67	1,50	<b>0,003</b>
	VLMT NT DgW-FPI	7,42	13,05	<b>&lt;0,001</b>

Des Weiteren ergab sich bei den Kindern mit Sharp waves, neben der gegenüber den Probanden um 42% verminderten Abrufleistung der Lernliste nach Interferenz (Dg7), auch ein signifikant höherer Verlust nach Interferenz (Dg5-Dg7). Bei den Probanden betrug der Verlust lediglich im Mittel 1,55, wohingegen von den Patienten durchschnittlich 3,15 Wörter weniger reproduziert wurden als in der abendlichen Lernphase. Zusätzlich zu der verminderten Abrufleistung nach Interferenz war bei den Patienten mit einem Mittelwert von 1,25 des Weiteren eine fünffach höhere Gesamtzahl an Fehlern (Dg7FPI) auffällig. Die Anzahl der Interferenzfehler (Dg7I) hingegen ergab mit einem p-Wert von 0,215 keine bedeutenden Differenzen.

Signifikante Unterschiede waren ebenfalls beim Vergleich der Wiedererkennungslleistung (DgW) auffällig. So konnte in der Patientengruppe bei einem Mittelwert von 13,08 nicht nur ein 10% schlechteres Ergebnis als bei den Probanden identifiziert werden, sondern es fiel weiterhin mit etwa 3,25 Interferenzfehlern (DgWI) und 5,67 Fehlern insgesamt (DgWFPI) eine vierfach höhere Fehlerrate auf. Ein noch extremeres Bild ergab die korrigierte Wiedererkennungslleistung (DgW-FPI), die in der Probandengruppe nahezu doppelt so hoch lag wie bei den Patienten.

### *Vergleich der Ergebnisse in der Tagtestung*

Ein ähnliches Bild wie in der Nachttestung spiegelt Tabelle 10 wider, in der die Ergebnisse der Patienten und Probanden aus der Tagtestung veranschaulicht sind.

Die Kinder mit Sharp waves erreichten bei einem Mittelwert von 32,35 in der Gesamtlernleistung (SumDg1-5) am Morgen ein signifikant schlechteres Resultat als die Probanden mit 46,55.

Beim Abruf der Interferenzliste (DgI) am Abend zeigten sich ebenfalls signifikante Unterschiede. Während in der Probandengruppe durchschnittlich 5,15 Wörter der Interferenzliste richtig reproduziert werden konnten, erreichten die Patienten nur 76% dieser Leistung.

Tabelle 10: VLMT: Ergebnisse der Probanden und Patienten in der Tagtestung

		Patienten	Probanden	p-Wert
Tagtestung	VLMT TT SumDg1-5	32,35	46,55	<b>&lt;0,001</b>
	<b>Intervall ohne Schlaf</b>			
	VLMT TT DgI	3,90	5,15	<b>0,003</b>
	VLMT TT Dg7	4,75	7,60	<b>0,002</b>
	VLMT TT Dg7I	0,25	0,05	0,207
	VLMT TT Dg7FPI	1,60	0,90	<b>0,046</b>
	VLMT TT Dg5-Dg7	3,60	3,45	0,421
	VLMT TT DgW	9,58	13,30	<b>&lt;0,001</b>
	VLMT TT DgWI	0,67	1,10	0,216
	VLMT TT DgWFPI	2,67	2,50	0,358
	VLMT TT DgW-FPI	6,92	10,80	<b>0,003</b>

Im Gegensatz zu der Nachttestung war jedoch kein signifikanter Unterschied im Verlust nach Interferenz (Dg5-Dg7) auffällig. Mit einem Mittelwert von 3,60 bei den Kindern mit Sharp waves zeigte sich ein vergleichbares Ergebnis zum Verlust in der Probandengruppe mit 3,45. Ebenso war keine bedeutende Differenz hinsichtlich der Interferenzfehler (Dg7I) auffällig. Jedoch bestand ein signifikanter Unterschied von 0,70 in der Gesamtfehlerzahl bei Abruf der Lernliste nach Interferenz (Dg7FPI).

Beim Vergleich der Wiedererkennungsleistung (DgW) schnitt die Probandengruppe mit durchschnittlich 13,30 richtig identifizierten Wörtern um 39% besser ab als die Gruppe der Patienten. Bei Betrachtung der korrigierten Wiedererkennungsleistung (DgW-FPI) zeigte sich mit einem Mittelwert von 6,92 in der Patientengruppe ein Leistungsdefizit gegenüber den Probanden von 36%. Im Unterschied zur Nachttestung konnten jedoch keine signifikanten Differenzen zwischen den Gruppen hinsichtlich der dabei auftretenden Fehleranzahl festgestellt werden. Mit durchschnittlich 0,67 Interferenzfehlern (DgWI) bzw. 2,67 Gesamtfehlern (DgWFPI) lag die Patientengruppe sehr nahe bei der Probandengruppe, welche im Mittel 1,10 Interferenzfehler und 2,50 Gesamtfehler aufwies.

Zusammenfassend ergab sich für den VLMT beim Vergleich der Leistungen sowohl in der Nacht- als auch in der Tagtestung ein insgesamt höheres Leistungsniveau der Probanden. Diese Diskrepanz im Leistungsniveau wies jedoch in der Nachttestung mit der höheren

Anzahl an signifikanten unterschiedlichen Parametern eine stärkere Ausprägung auf als in der Tagtestung.

### 5.2.1.3 Vergleich der Ergebnisse in der Nacht- und Tagtestung

In den folgenden Abschnitten werden die Leistungen der Patienten und Probanden getrennt voneinander betrachtet. Besonderes Augenmerk wurde dabei auf signifikante Unterschiede zwischen den Resultaten in der Nacht- und Tagtestung innerhalb einer Gruppe gelegt (Schritt 2 in Abbildung 6).

#### *Intraindividueller Vergleich in der Probandengruppe*

Die entscheidenden Ergebnisse der Probanden sind in den Abbildungen 9 und 10 veranschaulicht.

In der Lernphase zeigte sich bei einer Gesamtlernleistung (SumDg1-5) von durchschnittlich 45,60 in der Nachttestung und von 46,55 in der Tagtestung noch kein signifikanter Unterschied ( $p=0,332$ ).

Ein ähnliches Verhältnis ergab sich auch für den Abruf der Interferenzliste (DgI) nach dem etwa zwölfstündigen Intervall. So lag der Mittelwert in der Nachttestung bei etwa 5,25 und war damit nur geringgradig höher als in der Tagtestung mit durchschnittlich 5,15 richtig wiedergegebenen Wörtern ( $p=0,452$ ).

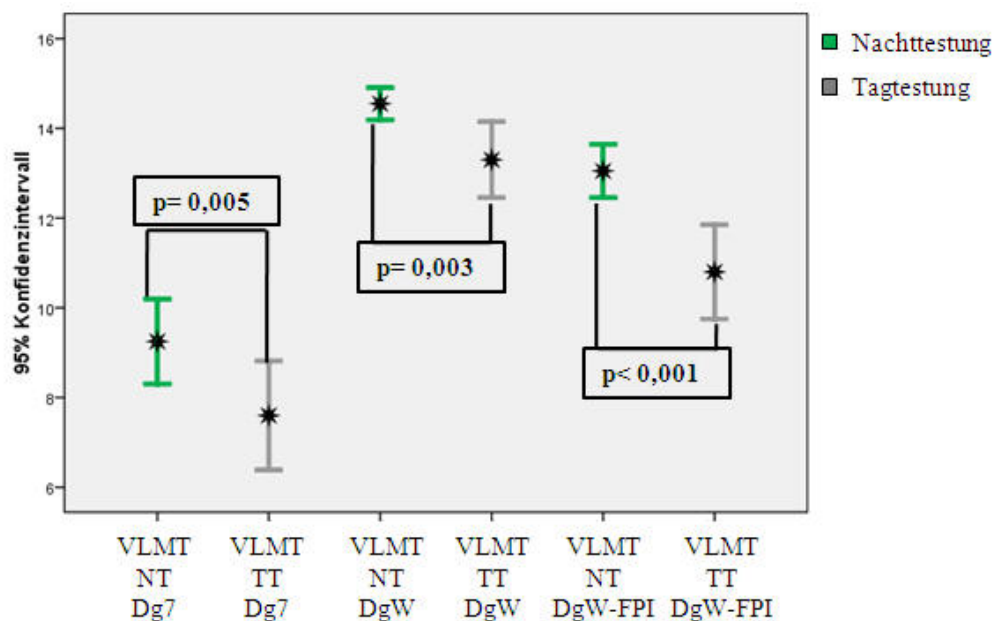


Abbildung 9: VLMT: Intraindividueller Vergleich der Abrufleistung nach Interferenz (Dg7), der Wiedererkennungsleistung (DgW) und der korrigierten Wiedererkennungsleistung (DgW-FPI) in der Probandengruppe; NT=Nachttestung, TT=Tagtestung, \*=Mittelwert

Im Vergleich der Abrufleistung nach Interferenz (Dg7) zeigte sich indessen der in Abbildung 9 dargestellte signifikante Unterschied. Konnten die Probanden nach einer Nacht mit regulärem Schlaf immerhin 9,25 Wörter richtig reproduzieren, verminderte sich dieser Wert in der Tagtestung auf 7,60. Zusätzlich waren in der Nachttestung ein nur halb so hoher Verlust nach Interferenz (Dg5-Dg7) und eine dreifach geringere Gesamtfehlerzahl (Dg7FPI) zu verzeichnen (Abbildung 10). Die Anzahl an Interferenzfehlern (Dg7I) betrug hingegen in beiden Testungen gleichermaßen 0,05.

Ferner ordneten die Probanden beim Vorlesen der Wiedererkennungsliste in der Nachttestung im Mittel 14,55 Wörter richtig zu, wohingegen in der Tagtestung nur 13,30 Wörter wiedererkannt wurden. Aus Abbildung 9 ist ersichtlich, dass ein signifikanter Unterschied selbst dann bestehen bleibt, wenn die korrigierte Wiedererkennungsleistung (DgW-FPI) von 13,05 aus der Nachttestung mit der durchschnittlichen Leistung von 10,80 in der Tagtestung verglichen wurde. Überdies boten die Probanden in der Tagtestung 67% mehr Gesamtfehler (DgWFPI) als in der Nachttestung. Indessen zeigte sich im Vergleich der Interferenzfehlerzahl (DgWI) der Unterschied zwischen den beiden Testungen mit 0,40 als nicht signifikant (Abbildung 10).

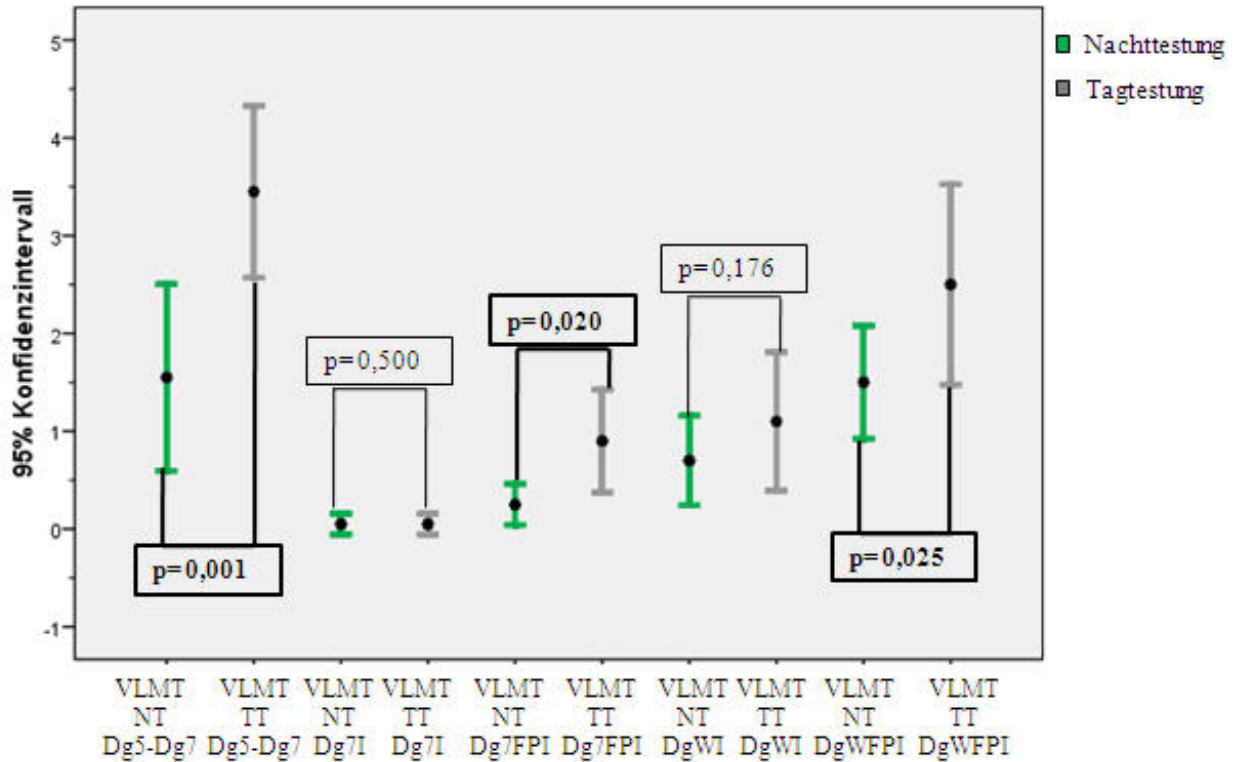


Abbildung 10: VLMT: Intraindividueller Vergleich des Verlustes nach Interferenz (Dg5-Dg7) und der verschiedenen Fehlerwerte in der Probandengruppe; NT=Nachttestung, TT=Tagtestung, \*=Mittelwert

### *Intraindividuellem Vergleich in der Patientengruppe*

Aus den Abbildungen 11 und 12 geht eindeutig hervor, dass die Patienten deutlich weniger signifikante Unterschiede zwischen der Nacht- und Tagtestung aufwiesen als die Probanden.

So ließ sich bei einer Gesamtlernleistung (SumDg1-5) von 33,50 in der Nachttestung und 32,35 in der Tagtestung keine signifikante Differenz nachweisen ( $p=0,300$ ).

Ebenso waren keine bedeutenden Differenzen im Abruf der Interferenzliste (DgI) zwischen Nacht- und Tagtestung ermittelbar. In beiden Testungen konnten die Kinder mit Sharp waves durchschnittlich ca. 4 Wörter der Interferenzliste richtig wiedergeben ( $p=0,472$ ). Der Abruf der Lernliste nach Interferenz (Dg7) lag mit einem Mittelwert von 5,35 in der Nachttestung lediglich 13% höher als in der Tagtestung und bot damit das in Abbildung 11 veranschaulichte Ergebnis. Es bestand ebenfalls kein relevanter Unterschied hinsichtlich des Verlusts nach Interferenz (Dg5-Dg7), wie aus Abbildung 12 erkennbar ist. Mit einem Mittelwert von 3,15 nach dem Intervall mit Schlaf war dieses Ergebnis lediglich um 0,45 höher als der Wert in der Tagtestung. Auch die Fehleranzahl bei Abruf nach Interferenz lag mit etwa 0,20 Interferenzfehlern (Dg7I) bzw. 1,25 Gesamtfehlern (Dg7FPI) in der Nachttestung und durchschnittlich 0,25 Interferenzfehlern bzw. 1,60 Gesamtfehlern auf einem ähnlich hohen Niveau (Abbildung 12).

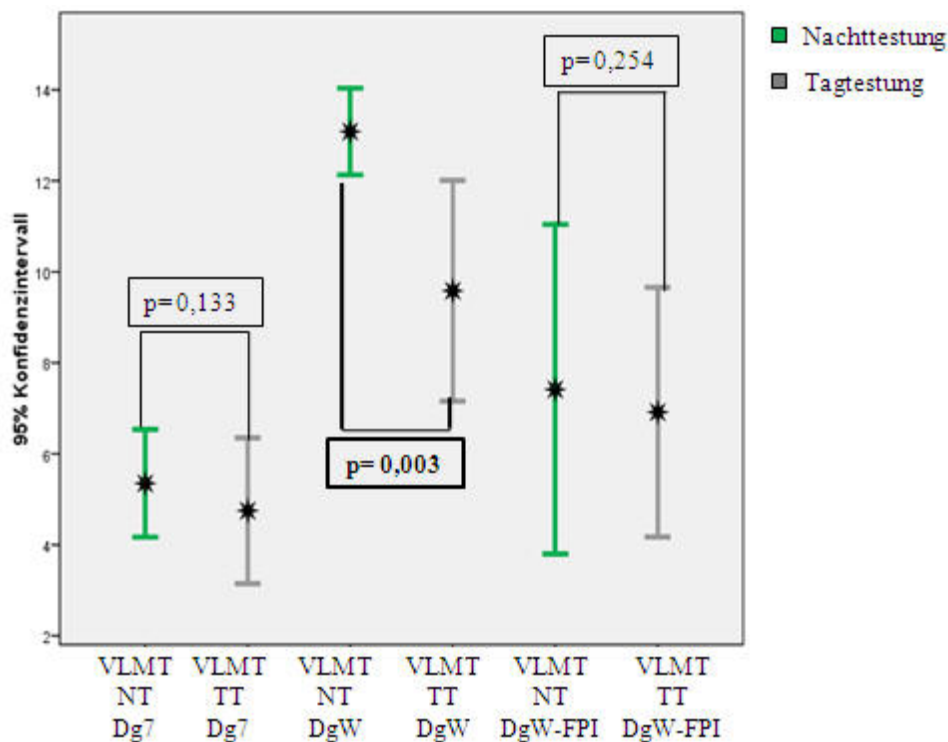


Abbildung 11: VLMT: Intraindividuellem Vergleich der Abrufleistung nach Interferenz (Dg7), der Wiedererkennungslleistung (DgW) und der korrigierten Wiedererkennungslleistung (DgW-FPI) in der Patientengruppe; NT=Nachttestung, TT=Tagtestung, \*=Mittelwert

Lediglich beim Vergleich der richtig identifizierten Wörter von der Wiedererkennungsliste (DgW) waren signifikante Unterschiede auffällig. So lag nach dem Intervall mit Schlaf die durchschnittliche Anzahl an richtigen Wörtern in der Nachttestung bei 13,08, wohingegen in der Tagtestung nur etwa  $\frac{3}{4}$  dieser Leistung erreicht wurden. Wie aus der Abbildung 12 deutlich hervor geht, unterliefen den Patienten jedoch in der Nachttestung signifikant mehr Fehler. So lag mit durchschnittlich 3,25 nicht nur die Anzahl an Interferenzfehlern (DgWI) ca. 5-fach höher als in der Tagtestung, sondern es waren bei einem Mittelwert von 5,67 auch doppelt so viele Gesamtfehler (DgWFPI) zu verzeichnen. Bei Betrachtung der korrigierten Wiedererkennungsleistung (DgW-FPI) relativierte sich der Unterschied. Der in Abbildung 11 dargestellte Mittelwert von 7,42 in der Nachttestung lag nur marginal höher als der durchschnittliche Wert von 6,92 in der Tagtestung.

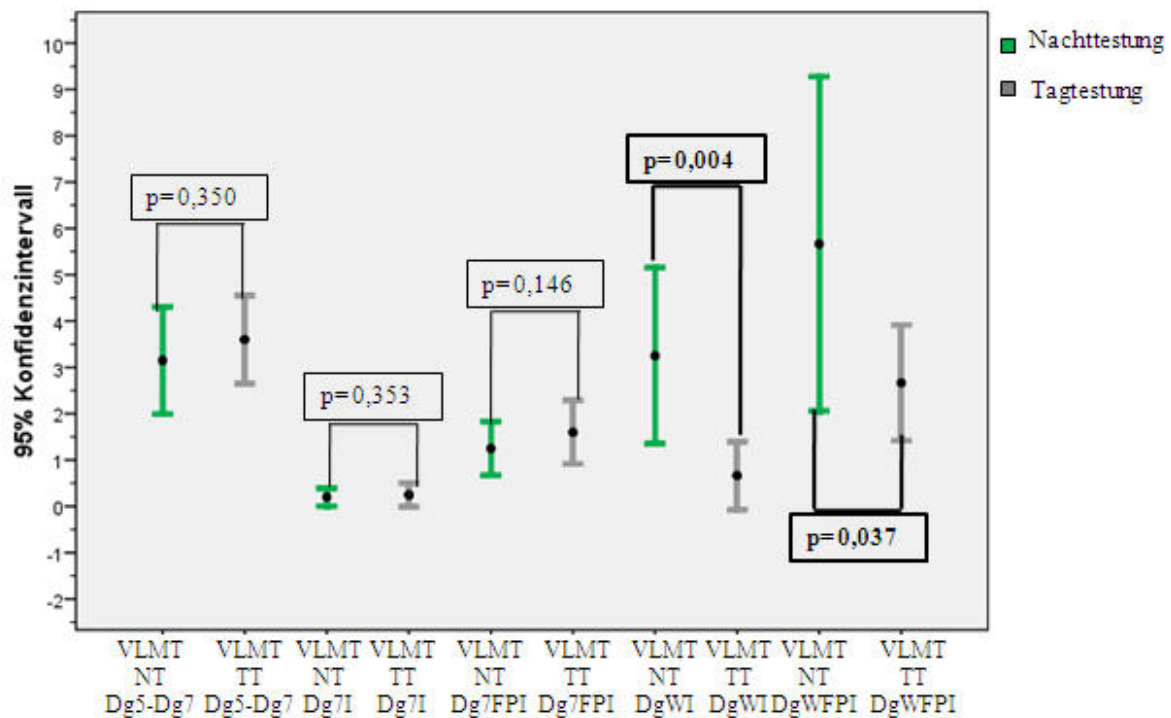


Abbildung 12: VLMT: Intraindividueller Vergleich des Verlustes nach Interferenz (Dg5-Dg7) und der verschiedenen Fehlerwerte in der Patientengruppe; NT=Nachttestung, TT=Tagtestung, \*=Mittelwert

Zusammengefasst zeigten die Probanden somit in fast allen Parametern bessere Leistungen in der Nacht- als in der Tagtestung. Lediglich für die Gesamtlernleistung (SumDg1-5), den Abruf der Interferenz (DgI) sowie die Interferenzfehlerzahl bei Abruf der Lernliste nach Interferenz (Dg7I) und beim Vorlesen der Wiedererkennungsliste (DgWI) konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Testungen erhoben werden.

In der Patientengruppe hingegen war nur für die Wiedererkennungslleistung (DgW) eine bessere Leistung in der Nacht- als in der Tagtestung auffällig. Dabei zeigten sich aber gleichzeitig signifikant mehr Interferenz- (DgWI) und Gesamtfehler (DgWFPI). Für die weiteren Parameter konnten keine signifikanten Differenzen zwischen Nacht- und Tagtestung nachgewiesen werden.

#### 5.2.1.4 Vergleich des intraindividuellen Leistungsunterschiedes

Der eben beschriebene Unterschied zwischen Patienten und Probanden in den Ergebnissen des intraindividuellen Vergleichs wurde im direkten Vergleich überprüft, was dem dritten Schritt in Abbildung 6 entspricht. Hierfür wurde für jeden Parameter innerhalb der beiden Gruppen eine Differenz zwischen dem Ergebnis der Nacht- und der Tagtestung gebildet. Anschließend erfolgte zwischen der Patienten- und Probandengruppe mit dem Mann-Whitney-U-Test der Vergleich dieser Differenzen.

Die Patienten wiesen eine um 1,15 höhere Gesamtlernleistung (SumDgl-5) in der Nachttestung als in der Tagtestung auf, während in der Probandengruppe diese Leistung um durchschnittlich 0,95 in der Tagtestung höher lag. Aus dem p-Wert von 0,207 geht hervor, dass somit zwischen den beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied bestand.

Ähnliches ließ sich ebenfalls für den Abruf der Interferenzliste (DgI) zeigen. In der Patientengruppe unterschied sich der Abruf der Interferenz um lediglich 0,5 zwischen den Testungen, was vergleichbar war zu der Differenz bei den Probanden mit durchschnittlich 0,10 ( $p=0,431$ ). Bei der Untersuchung des Abrufs der Lernliste nach Interferenz (Dg7) waren allerdings schon erste, wenn auch nicht signifikante, Unterschiede auffällig. Wie in Abbildung 13 veranschaulicht, war bei den Patienten die Differenz zwischen Tag- und Nachttestung nur  $\frac{1}{3}$  so hoch wie bei den Probanden, die nach einem Intervall mit Schlaf immerhin 1,65 Wörter mehr reproduzieren konnten als in der Tagtestung.



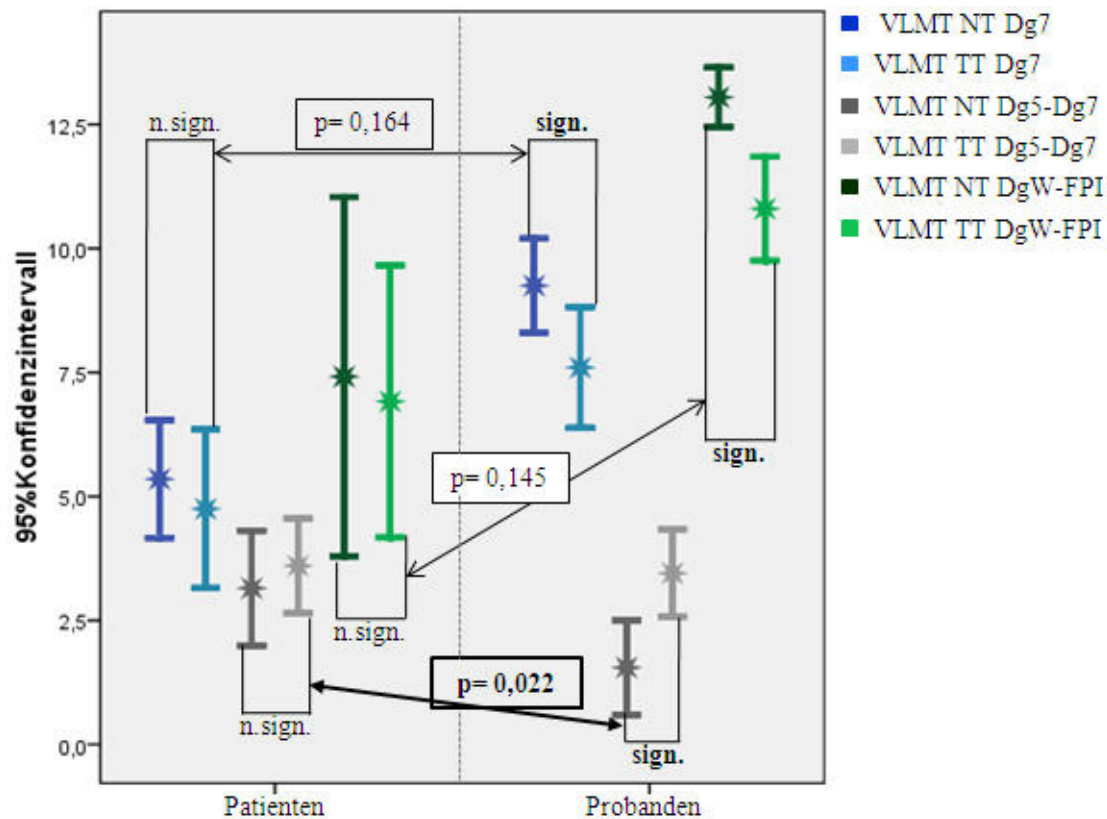


Abbildung 13: VLMT: Vergleich des intraindividuellen Unterschieds in Abrufleistung nach Interferenz (Dg7), Verlust nach Interferenz (Dg5-Dg7) und korrigierter Wiedererkennungslleistung (DgW-FPI) zwischen Patienten und Probanden; NT=Nachttestung, TT=Tagtestung, \*=Mittelwert, n.sign.=nicht signifikant, sign.=signifikant

Noch deutlicher wurde diese Diskrepanz bei der Betrachtung des Verlustes nach Interferenz (Dg5-Dg7). Dieser war bei den Patienten in der Tagtestung lediglich um 0,45 höher als in der Nachttestung. Bei den Probanden lag der Verlust in der Tagtestung im Mittel um 1,90 höher als in der Nachttestung, was sich als signifikanter Unterschied zur Patientengruppe darstellte (Abbildung 13: „↔“).

Es konnten dessen ungeachtet keine signifikant abweichenden Werte zwischen den Gruppen hinsichtlich der in Tabelle 11 aufgeführten Fehlerwerte festgestellt werden. So zeigte sich mit einem Wert kleiner 0,10 in beiden Gruppen eine nahezu gleiche Differenz in der Interferenzfehlerzahl bei Abruf der Lernliste (Dg7I). Die um 0,65 höhere Gesamtfehlerzahl (Dg7FPI) in der Tagtestung bei den Probanden unterschied sich ebenfalls nicht signifikant von der nur halb so hohen Differenz zwischen Nacht- und Tagtestung in der Patientengruppe.

Bei der Auswertung der Wiedererkennungslleistung (DgW) ergab sich ein etwas widersprüchliches Bild. So war im Unterschied zu den vorherigen Ergebnissen in der Gruppe der Patienten eine höhere Differenz zwischen Nacht- und Tagtestung auffällig als in der Probandengruppe. Die Patienten erkannten in der Nachttestung durchschnittlich 3,50 mehr

Wörter richtig wieder als in der Tagtestung. Die Probanden konnten hingegen in der Nachttestung lediglich 1,25 mehr Wörter der Lernliste richtig identifizieren als in der Tagtestung. Der in Tabelle 11 aufgeführte p-Wert bestätigt diesen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Gleichzeitig unterliefen den Patienten jedoch um 2,58 mehr Interferenzfehler (DgWI) in der Nachttestung als nach dem Intervall ohne Schlaf, wohingegen die Probanden durchschnittlich 0,40 mehr Interferenzfehler in der Tag- als in der Nachttestung boten. Ähnliches ließ sich für die Gesamtfehlerzahl (DgWFPI) feststellen. Während in der Patientengruppe eine um 3,00 höhere Fehleranzahl nach einem Intervall mit Schlaf zu beobachten war, unterlief den Probanden in der Tagtestung im Mittel 1,00 Fehler mehr als in der Nachttestung.

Tabelle 11: VLMT: Ergebnisse für die verschiedenen Fehlerparameter und Wiedererkennungsleistung mit den p-Werten

		Nachttestung	Tagtestung	Mittlere Differenz (TT-NT)	p-Wert
<b>VLMT Dg7I</b>	Patienten	0,20	0,25	0,05	0,400
	Probanden	0,05	0,05	0,00	
<b>VLMT Dg7FPI</b>	Patienten	1,25	1,60	0,35	0,265
	Probanden	0,25	0,90	0,65	
<b>VLMT DgW</b>	Patienten	13,08	9,58	-3,50	<b>0,032</b>
	Probanden	14,55	13,30	-1,25	
<b>VLMT DgWI</b>	Patienten	3,25	0,67	-2,58	<b>&lt;0,001</b>
	Probanden	0,70	1,10	0,40	
<b>VLMT DgWFPI</b>	Patienten	5,67	2,67	-3,00	<b>0,006</b>
	Probanden	1,50	2,50	1,00	

Beim Vergleich der Differenzen der korrigierten Wiedererkennungsleistung (DgW-FPI) war eine, wenn auch nicht signifikante Abweichung zwischen den Gruppen nachweisbar (Abbildung 13). Während bei den Patienten in der Nachttestung der Mittelwert um lediglich 0,50 höher war als in der Tagtestung, ergab sich bei den Probanden nach einer Nacht mit Schlaf ein um 2,25 höherer Wert als in der Tagtestung.

Abschließend konnte für den VLMT im direkten Vergleich für den Verlust nach Interferenz (Dg5-Dg7) ein Unterschied zwischen den beiden Gruppen statistisch bestätigt werden. In der Probandengruppe lag eindeutig ein höherer Verlust nach dem Intervall ohne Schlaf vor, während bei den Patienten der Verlust in der Nachttestung ein ähnliches Ausmaß aufwies wie in der Tagtestung. Eine Tendenz in die gleiche Richtung bot sich des Weiteren für den Abruf der Lernliste nach Interferenz (Dg7) sowie für die korrigierte Wiedererkennungsleistung (DgW-FPI), konnte aber statistisch nicht sicher bestätigt werden.

### 5.2.2 Ergebnisse des VAT

#### 5.2.2.1 Vergleich der Ergebnisse von Mädchen und Jungen

Bei der Auswertung des VAT wurden zunächst – analog zum Vorgehen beim VLMT – die Daten von den weiblichen und männlichen Teilnehmern aus der Nacht- und Tagtestung innerhalb der einzelnen Gruppe verglichen. Somit war es möglich, geschlechterspezifische Unterschiede zu ermitteln. Die genauen Daten sind im Anhang verzeichnet.

#### *Vergleich der Ergebnisse von weiblichen und männlichen Probanden*

Im Mann-Whitney-U-Test konnten in der Probandengruppe keine signifikanten Unterschiede für die einzelnen Parameter der Nachttestung zwischen Mädchen und Jungen identifiziert werden. Lediglich in der Tagtestung erreichten die männlichen Probanden beim Abruf der Interferenzliste (DgI) mit 8,80 ein um 15% niedrigeres Ergebnis als die Mädchen. Die weiteren Parameter aus der Tagtestung wiesen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Geschlechtern auf.

#### *Vergleich der Ergebnisse von weiblichen und männlichen Patienten*

Bei den Patienten ergaben sich im Mann-Whitney-U-Test in beiden Testungen keine Hinweise auf geschlechtsspezifische Unterschiede.

Letztendlich bestand bei nur einem signifikanten Unterschied in der Probandengruppe, der überdies für die Kernfrage der Studie als weniger relevant betrachtet werden kann, keine Notwendigkeit eine nach Geschlechtern getrennte Analyse durchzuführen. Daher erfolgten die anschließend aufgeführten Untersuchungen immer mit der jeweils gesamten Gruppe als Stichprobe.

#### 5.2.2.2 Vergleich der Ergebnisse von Patienten und Probanden

Der Vergleich der Leistungen zwischen den beiden Gruppen erfolgte im ersten Schritt der statistischen Auswertung für beide Testungen getrennt (Abbildung 6). Mittels dieses Vorgehens war es möglich, Unterschiede im Leistungsniveau zwischen den beiden Gruppen für die jeweilige Testung zu ermitteln.

### *Vergleich der Ergebnisse in der Nachttestung*

Die in Tabelle 12 aufgeführten Resultate der Nachttestung sowie die jeweiligen p-Werte des Mann-Whitney-U-Tests spiegeln für den VAT ein ähnliches Bild wider wie die entsprechenden Daten aus dem VLMT.

Bei Betrachtung der abendlichen Lernphase der Nachttestung zeigte sich mit Hinsicht auf die Gesamtlernleistung (SumDg1-5) bei den Probanden mit durchschnittlich 55,45 eine signifikant höheres Ergebnis als in der Patientengruppe mit einem Mittelwert von 50,45.

Tabelle 12: VAT: Ergebnisse der Patienten und Probanden in der Nachttestung

		Patienten	Probanden	p-Wert
Nachttestung	VAT NT SumDg1-5	50,45	55,45	<b>0,003</b>
	<b>Intervall mit Schlaf</b>			
	VAT NT DgI	7,05	8,05	0,096
	VAT NT Dg7	9,75	11,15	<b>0,009</b>
	VAT NT Dg7I	1,05	0,35	<b>0,025</b>
	VAT NT Dg7FPI	2,25	0,85	<b>0,009</b>
	VAT NT Dg5-Dg7	1,45	0,55	0,051

Im Gegensatz dazu waren beim Abruf der Interferenzliste (DgI) nach dem Intervall mit Schlaf mit einem Mittelwert von 7,05 bei den Patienten bzw. 8,05 bei den Probanden keine signifikanten Unterschiede nachweisbar. Auffällig war in der Probandengruppe allerdings eine beträchtlich höhere Leistung beim anschließenden Abruf der Lernliste nach Interferenz (Dg7). So konnten die Teilnehmer ohne Sharp waves die richtige Farbe von durchschnittlich 11,15 Bildern benennen, wohingegen die Patientengruppe 13% schlechter abschnitt. Des Weiteren präsentierten die Probanden beim Abruf der Lernliste nach Interferenz (Dg7) nicht nur etwa 1/3 weniger Interferenzfehler (Dg7I), sondern boten auch eine durchschnittlich 62% niedrigere Gesamtfehlerzahl (Dg7FPI) als die Patienten. Trotz der signifikant höheren Abrufleistung nach Interferenz (Dg7) in der Probandengruppe waren keine sicheren Unterschiede im Vergleich des Verlustes nach Interferenz (Dg5-Dg7) nachweisbar, auch wenn der Verlust bei den Patienten etwa dreifach höher war als bei den Probanden.

### *Vergleich der Ergebnisse in der Tagtestung*

Im Gegensatz zu den Resultaten aus dem vorigen Abschnitt war aus den in Tabelle 13 verzeichneten p-Werten ersichtlich, dass in der Tagtestung keine signifikanten Unterschiede mehr zwischen den beiden Gruppen bestanden.

Tabelle 13: VAT: Ergebnisse der Patienten und Probanden in der Tagtestung

		Patienten	Probanden	p-Wert
Tagtestung	VAT TT SumDg1-5	54,50	57,85	0,101
	<b>Intervall ohne Schlaf</b>			
	VAT TT DgI	8,45	9,60	0,157
	VAT TT Dg7	9,25	9,25	0,495
	VAT TT Dg7I	1,55	1,55	0,463
	VAT TT Dg7FPI	2,75	2,75	0,495
	VAT TT Dg5-Dg7	2,10	2,75	0,207

So lag in der morgendlichen Lernphase der Tagtestung in Bezug auf die Gesamtlernleistung (SumDg1-5) mit einem Mittelwert von 54,50 bei den Patienten bzw. 57,85 bei den Probanden kein signifikanter Unterschied vor. Auch in der zweiten Phase am Abend waren keine bedeutenden Diskrepanzen zwischen den Gruppen erkennbar. Hinsichtlich dem Abruf der Interferenzliste (DgI) präsentierten die Probanden bei einem Mittelwert von 9,60 nur ein 14% besseres Ergebnis als die Patienten. Ferner erreichten sowohl die Patienten als auch Probanden beim Abruf der Lernliste nach Interferenz (Dg7) einen Mittelwert von 9,25. Die dabei auftretende Anzahl an Fehlern zeigte sich mit 1,55 Interferenzfehlern (Dg7I) und 2,75 Gesamtfehlern (Dg7FPI) in beiden Gruppen ebenfalls vergleichbar. Der Verlust nach Interferenz (Dg5-Dg7) unterschied sich ferner lediglich um nicht signifikante 0,65 zwischen den beiden Gruppen.

Bei der Auswertung der Ergebnisse zeigte sich demzufolge ausschließlich in der Nachtttestung ein höheres Leistungsniveau bei den Probanden. Ausnahmen hiervon bildeten der Abruf der Interferenzliste (DgI) und der Verlust nach Interferenz (Dg5-Dg7), für welche keine signifikanten Unterschiede in der Nachtttestung erhoben werden konnten. Im Gegensatz dazu bestanden in der Tagtestung für keinen der Parameter ein bedeutender Unterschied zwischen Patienten und Probanden.

### 5.2.2.3 Vergleich der Ergebnisse in der Nacht- und Tagtestung

Für den zweiten Schritt der statistischen Auswertung (Abbildung 6) wurden die Ergebnisse der Patienten und Probanden getrennt voneinander betrachtet. Interessant waren hierbei besonders die Unterschiede zwischen Nacht- und Tagtestung innerhalb der beiden Gruppen um Aussagen über die Auswirkungen des Schlafs auf die Lernleistung der Patienten bzw. Probanden zu erhalten.

### *Intraindividuellem Vergleich in der Probandengruppe*

Der Vergleich in der Probandengruppe zwischen den Parametern aus der Nacht- und Tagtestung ergab verschiedene signifikante Unterschiede, die für die Abrufleistung der Lernliste nach Interferenz (Dg7) in Abbildung 14 sowie für den Verlust nach Interferenz (Dg5-Dg7) und die entsprechenden Fehlerwerte in Abbildung 15 veranschaulicht sind.

Die Probanden boten einerseits einen signifikanten Anstieg der Gesamtlernleistung (SumDg1-5) von 55,45 in der Nachttestung auf 57,85 in der Tagtestung ( $p=0,049$ ).

Ebenso lag die Abrufleistung der Interferenzliste (DgI) mit einem Mittelwert von 9,60 in der Tagtestung um 19% höher als in der Nachttestung ( $p\text{-Wert}=0,004$ ). Andererseits war ungeachtet dieser Resultate für die restlichen Parameter ein umgekehrtes Verhältnis zu verzeichnen. Aus Abbildung 14 geht deutlich hervor, dass beim Abruf der Lernliste nach Interferenz (Dg7) die 9,25 richtig assoziierten Bildern in der Tagtestung eine signifikante Verschlechterung um 17% im Vergleich zur Nachttestung darstellten. Ferner veranschaulicht Abbildung 15 einen signifikant größeren Verlust nach Interferenz (Dg5-Dg7) in der Tagtestung. Nach einer Nacht mit regulärem Schlaf lag der Verlust bei durchschnittlich 0,55, wohingegen der Mittelwert in der Tagtestung auf 2,75 anstieg.

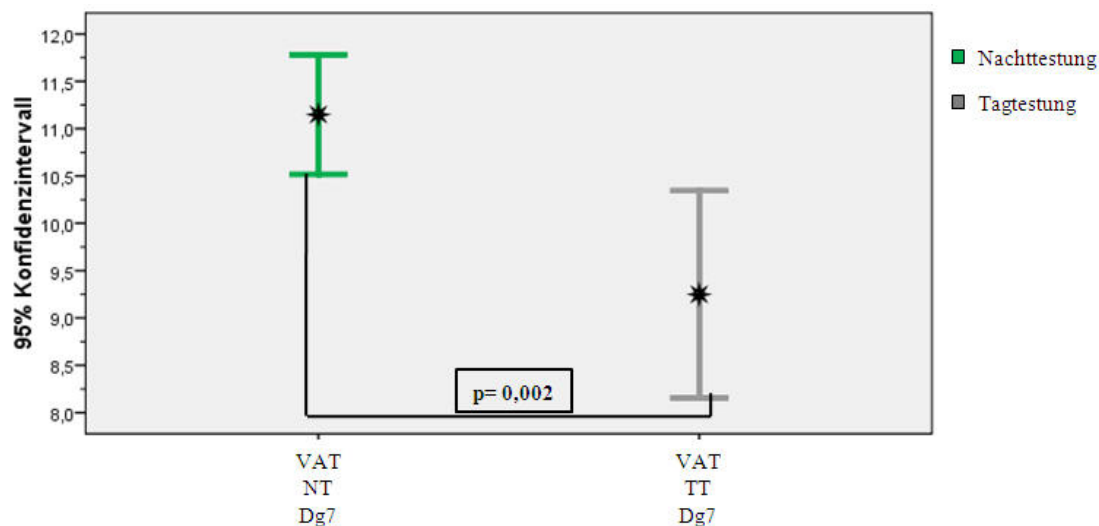


Abbildung 14: VAT: Intraindividuellem Vergleich der Abrufleistung nach Interferenz (Dg7) in der Probandengruppe; NT=Nachttestung, TT=Tagtestung, \*=Mittelwert

Analog wiesen die Probanden in der Tagtestung eine signifikant höhere Anzahl sowohl an Interferenzfehlern (Dg7I) als auch an Gesamtfehlern (Dg7FPI) bei Abruf der Lernliste nach Interferenz auf. Neben dem Anstieg der Interferenzfehlerzahl (Dg7I) von 0,35 auf 1,55 in der

Tagtestung waren gleichzeitig mehr als doppelt so viele Gesamtfehler (Dg7FPI) zu verzeichnen (Abbildung 15).

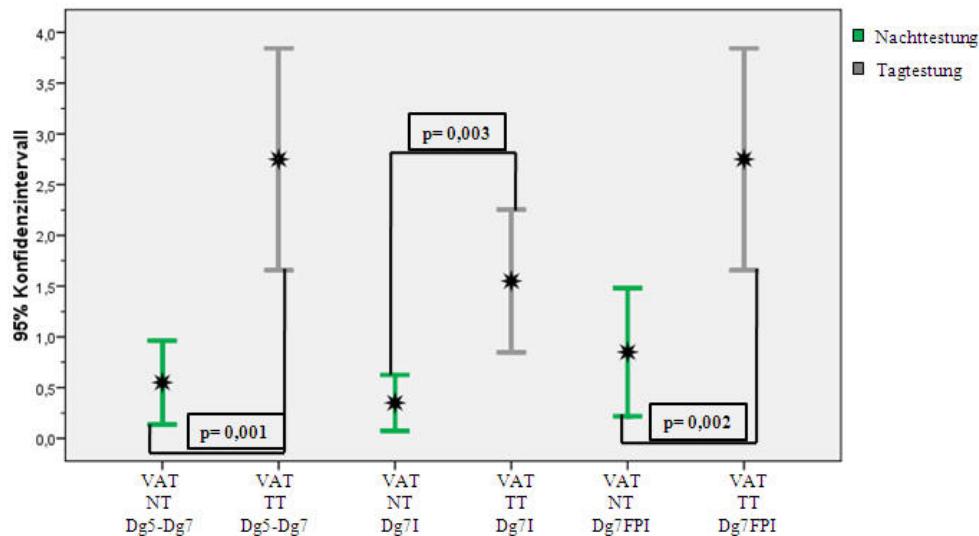


Abbildung 15: VAT: Intraindividueller Vergleich des Verlustes nach Interferenz (Dg5-Dg7) und der verschiedenen Fehlerwerte in der Probandengruppe; NT=Nachttestung, TT=Tagtestung, \*=Mittelwert

### *Intraindividueller Vergleich in der Patientengruppe*

Aus den Abbildungen 16 und 17 geht hervor, dass für die Patientengruppe sichtbar weniger signifikante Unterschiede zwischen den Ergebnissen der Nacht- und Tagtestung erhoben werden konnten.

Die Patienten boten mit durchschnittlich 54,50 richtig assoziierten Karten in der Tagtestung eine etwa 8% höhere Gesamtlernleistung (SumDg1-5) als in der Nachttestung ( $p=0,009$ ).

Passend zu dieser Feststellung konnte auch bei Abruf der Interferenzliste (DgI) ein signifikanter Anstieg von etwa 7,05 in der Nachttestung auf einen Mittelwert von 8,45 in der Tagtestung beobachtet werden ( $p=0,004$ ). Hiermit waren die bedeutenden Unterschiede zwischen Nacht- und Tagtestung jedoch erschöpft.

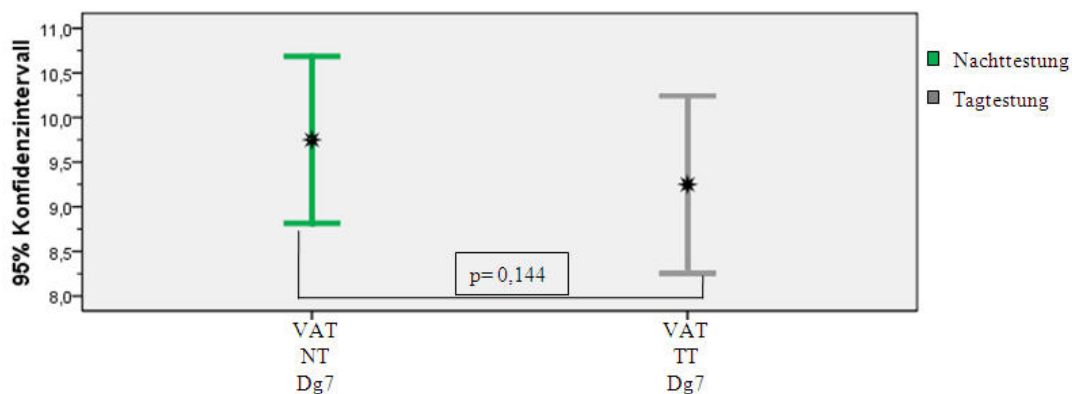


Abbildung 16: VAT: Intraindividueller Vergleich der Abrufleistung nach Interferenz (Dg7) in der Patientengruppe; NT=Nachttestung, TT=Tagtestung, \*=Mittelwert

Es wurden weder beim Abruf der Lernliste nach Interferenz (Dg7) noch beim Verlust nach Interferenz (Dg5-Dg7) signifikante Unterschiede identifiziert. Aus Abbildung 16 ist zu erkennen, dass die mittlere Abrufleistung nach Interferenz (Dg7) in der Nachttestung lediglich um 0,50 höher lag als in der Tagtestung. Weiterhin bestand zwar nach dem Intervall ohne Schlaf ein um 45% höherer Verlust (Dg5-Dg7) als in der Nachttestung, diese Tendenz erwies sich jedoch als nicht signifikant (Abbildung 17). Des Weiteren stellt Abbildung 17 anschaulich dar, dass die Anzahl der Interferenzfehler (Dg7I) mit einem Mittelwert von 1,05 in der Nachttestung und durchschnittlich 1,55 in der Tagtestung sich nicht signifikant unterschied. Desgleichen konnte auch für die Gesamtfehlerzahl (Dg7FPI) nur ein marginaler Unterschied von 0,50 zwischen Nacht- und Tagtestung ermittelt werden (Abbildung 17).

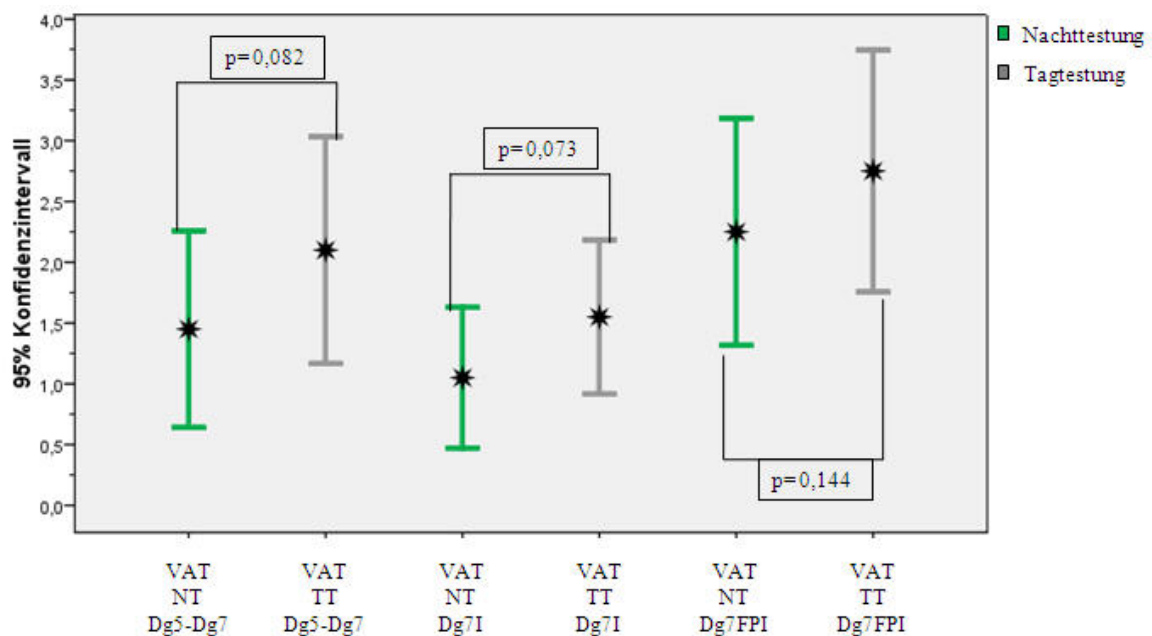


Abbildung 17: VAT: Intraindividueller Vergleich des Verlustes nach Interferenz (Dg5-Dg7) und der verschiedenen Fehlerwerte in der Patientengruppe; NT=Nachttestung, TT=Tagtestung, \*=Mittelwert

Zusammenfassend zeigten die Resultate aus dem zweiten Schritt der statistischen Auswertung (Abbildung 6) zwar für beide Gruppen in der Gesamtlernleistung (SumDg1-Dg5) und dem Abruf der Interferenzliste (DgI) signifikant bessere Ergebnisse in der Tagtestung. Bedeutender waren jedoch die Ergebnisse der Abrufleistung der Lernliste nach Interferenz (Dg7) und die entsprechenden Fehlerwerte (Dg7I und Dg7FPI) sowie der Verlust nach Interferenz (Dg5-Dg7). In Bezug auf diese Parameter boten die Probanden – entsprechend den Ergebnissen des VLMT – eine bessere Abrufleistung bei niedrigeren Verlust- und Fehlerwerten in der Nacht- als in der Tagtestung. In der Patientengruppe hingegen waren für diese Parameter keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Testungen nachweisbar.



#### 5.2.2.4 Vergleich des intraindividuellen Leistungsunterschiedes

Im dritten Schritt (Abbildung 6) erfolgte die statistische Überprüfung des eben beschriebenen Unterschieds zwischen Patienten und Probanden. Hierfür wurden die für Probanden und Patienten getrennt ermittelten Differenzen zwischen Nacht- und Tagtestung im Mann-Whitney-U-Test für nichtverbundene Stichproben verglichen.

Hinsichtlich der Gesamtlernleistung (SumDg1-5) bestand bei den Patienten ein Anstieg von 4,05 von der Nacht- auf die Tagtestung. Dieser Anstieg lag in der Probandengruppe mit 2,40 auf einem vergleichbaren Niveau und bot damit keinen signifikanten Unterschied ( $p=0,116$ ).

Ein ähnliches Ergebnis ließ sich für den Vergleich des Abrufs der Interferenzliste (DgI) beobachten. Die Leistungsdifferenz zwischen Nacht- und Tagtestung in der Patientengruppe lag mit ca. 1,40 sehr nah beim Mittelwert von 1,55 in der Probandengruppe ( $p=0,379$ ). Bei Betrachtung des Unterschiedes in der Abrufleistung der Lernliste nach Interferenz (Dg7) zeigten sich erste, wenn auch nicht signifikante, Ungleichheiten. So war bei den Patienten lediglich eine Differenz zwischen Nacht- und Tagtestung von 0,50 vorhanden. Im Gegensatz dazu wiesen die Probanden ein um 1,90 höheres Ergebnis in der Nachttestung auf als in der Tagtestung. Diese deutliche Tendenz konnte jedoch – ganz im Gegensatz zum Verlust nach Interferenz (Dg5-Dg7) – nicht als signifikant bestätigt werden (Abbildung 18).

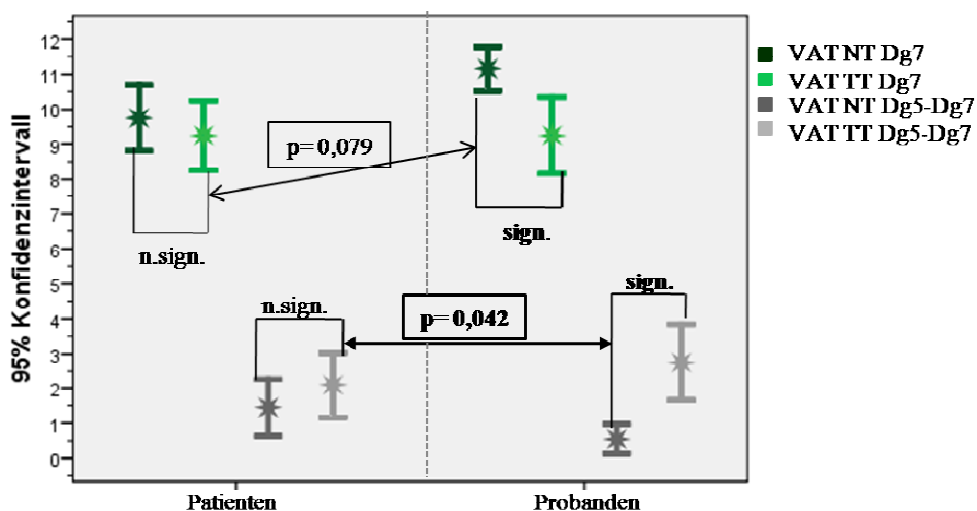


Abbildung 18: VAT: Vergleich des intraindividuellen Unterschieds in Abrufleistung nach Interferenz (Dg7) und Verlust nach Interferenz (Dg5-Dg7) zwischen Patienten und Probanden; NT=Nachttestung, TT=Tagtestung, \*=Mittelwert, n.sign.=nicht signifikant, sign.=signifikant

Der Verlust nach Interferenz (Dg5-Dg7) war bei den Probanden in der Tagtestung um 2,20 höher als in der Nachttestung. Die für diesen Parameter ermittelte Differenz von 0,65 zwischen Nacht- und Tagtestung in der Patientengruppe lag hiermit signifikant niedriger als der Wert der Probanden. Bei der weiteren Auswertung der Anzahl an Fehlern konnte für die

Abweichungen zwischen den Gruppen zwar keine signifikanten Unterschiede nachgewiesen werden. Allerdings bestanden die in Tabelle 14 aufgeführten, wenn auch nicht signifikanten Abweichungen. Lag bei den Patienten die Anzahl an Interferenzfehlern (Dg7I) in der Tagtestung um 0,50 höher als in der Nachttestung, so betrug diese Differenz in der Probandengruppe immerhin 1,20. Eine noch größere Diskrepanz zeigte sich bei Betrachtung der Gesamtfehleranzahl (Dg7FPI), da in der Probandengruppe die Differenz zwischen Nacht- und Tagtestung nahezu viermal höher war als bei den Patienten.

Tabelle 14: VAT: Ergebnisse für die verschiedenen Fehlerparameter mit den p-Werten

		Nachttestung	Tagtestung	Mittlere Differenz (TT-NT)	p-Wert
<b>VAT Dg7I</b>	Patienten	1,05	1,55	0,50	0,079
	Probanden	0,35	1,55	1,20	
<b>VAT Dg7FPI</b>	Patienten	2,25	2,75	0,50	0,127
	Probanden	0,85	2,75	1,90	

Aufgrund der vorgestellten Datenlage konnte somit auch im VAT für den Verlust nach Interferenz (Dg5-Dg7) ein bedeutender Unterschied zwischen den beiden Gruppen nachgewiesen werden. Während die Probanden einen deutlich höheren Verlust in der Tagtestung als in der Nachttestung, zeigten die Patienten eine signifikant geringere Differenz des Verlustes zwischen der Nacht- und der Tagtestung. Diese Beobachtung konnte tendenziell auch für die Fehlerwerte beim Abruf der Lernliste nach Interferenz (Dg7I/Dg7FPI) nachgewiesen werden, ließ sich hier indessen nicht signifikant bestätigen. Desgleichen präsentierten die Probanden beim Abruf der Lernliste nach Interferenz (Dg7) eine nicht signifikante Tendenz zu der höheren Differenz zwischen Nacht- und Tagtestung als die Patienten.

### 5.2.3 Zusammenfassung der Ergebnisse

Grundsätzlich zeigten die Probanden insgesamt deutlich bessere Ergebnisse als die Patienten. Im VLMT konnte für nahezu alle Parameter in der Nachttestung – mit Ausnahme der Interferenzfehlerzahl bei Abruf der Lernliste nach Interferenz (Dg7I) – ein höheres Leistungsniveau der Probanden erhoben werden. Bei der Auswertung der Daten aus der Tagtestung war diese Diskrepanz der beiden Gruppen ebenfalls auffällig, jedoch in geringerem Ausmaß als in der Nachttestung. So konnten für die Interferenzfehlerzahl bei Abruf nach Interferenz (Dg7I), den Verlust nach Interferenz (Dg5-Dg7) und die Fehlerparameter der Wiedererkennungsliste (DgWI und DgWFPI) keine signifikanten

Unterschiede zwischen den Patienten und Probanden nachgewiesen werden. Im VAT bestätigten die Daten der Nachttestung ebenfalls signifikant bessere Leistungen für die Probanden in den Parametern Gesamtlernleistung (SumDg1-5), Abruf der Lernliste nach Interferenz (Dg7) und Interferenz- (Dg7I) sowie Gesamtfehlerzahl (Dg7FPI). Im Gegensatz dazu waren in der Tagtestung keine Unterschiede mehr zwischen Patienten und Probanden identifizierbar.

Ferner boten die Probanden in beiden Testverfahren in der Nachttestung bessere Ergebnisse als in der Tagtestung. So konnte in der Nachttestung sowohl im VLMT als auch im VAT eine höhere Abrufleistung nach Interferenz (Dg7) als in der Tagtestung erhoben werden. Neben der gleichzeitig niedrigeren Gesamtfehlerzahl (Dg7FPI) zeigten die Probanden in beiden Tests auch einen geringeren Verlust (Dg5-Dg7) nach dem Intervall mit Schlaf. Zusätzlich konnte in dieser Gruppe im verbalen Test eine bessere Wiedererkennungslleistung sowohl absolut (DgW) als auch nach Korrektur (DgW-FPI) in der Nachttestung ermittelt werden. Damit übereinstimmend unterliefen den Probanden in der Nachttestung weniger Gesamtfehler (DgWFPI) bei der Wiedererkennung als in der Tagtestung.

Für die Patienten wurden weder im VLMT noch im VAT bedeutende Unterschiede zwischen Nacht- und Tagtestung erhoben. Zwar konnte im VAT sowohl eine höhere Gesamtlernleistung (SumDg1-5) als auch eine größere Abrufleistung der Interferenzliste (DgI) in der Tagtestung nachgewiesen werden, aber es zeigten sich in beiden Tests weder im Verlust nach Interferenz (Dg5-Dg7) noch in der Abrufleistung der Lernliste nach Interferenz (Dg7) signifikante Unterschiede zwischen Nacht- und Tagtestung. Die Daten der Wiedererkennungslleistung des VLMT ergaben ein widersprüchliches Bild. So ordneten die Patienten zwar in der Nachttestung mehr Wörter richtig der Lernliste zu (DgW), jedoch unterliefen ihnen dabei auch mehr Interferenz- (DgWI) und Gesamtfehler (DgWFPI) als in der Tagtestung. Die korrigierte Wiedererkennungslleistung (DgW-FPI) lag somit bei den Patienten in beiden Testungen auf einem gleich hohen Niveau.

Abschließend konnten die eben beschriebenen Unterschiede zwischen den beiden Gruppe für beide Testverfahren anhand einiger Parameter statistisch bestätigt werden. So zeigten die Probanden im verbalen wie auch im visuellen Test eine signifikant größere Differenz im Verlust nach Interferenz (Dg5-Dg7) zwischen Nacht- und Tagtestung als die Patienten. Im VLMT war zusätzlich signifikant nachweisbar, dass den Patienten bei der Wiedererkennung eine höhere Anzahl an Interferenz- (DgWI) als auch an Gesamtfehlern (DgWFPI) in der Nachttestung unterlief, während die Probanden geringgradig höhere Werte in beiden Parametern in der Tagtestung präsentierten.

## 6 Diskussion

In den letzten Jahren beschäftigte sich eine Vielzahl an Studien mit der Problematik der kognitiven Störungen bei Patienten mit Sharp waves. Nachdem ein direkter Zusammenhang zwischen den epilepsietypischen Entladungen in Form der TCI verworfen werden musste, rückte zunehmend der Zusammenhang zwischen nächtlich aktiven Sharp wave-Foci und dem Auftreten der Teilleistungsstörungen in den Mittelpunkt der Forschungsbestrebungen. Insbesondere in Bezug auf das Landau-Kleffner-Syndrom und die Epilepsie mit CSWS wurde als Ursache der kognitiven Defizite verstärkt eine Störung normaler neuronaler Gedächtnisprozesse durch die nächtlich aktiven Sharp waves diskutiert. Konkrete Beispiele für gestörte neuronale Vorgänge liegen indessen noch nicht vor. Die vorliegende Arbeit näherte sich dieser Problematik mittels einer kontrollierten Studie, welche anhand 20 Patienten und 20 Probanden die schlafabhängige Lernkonsolidierung als konkreten Gedächtnisvorgang untersuchte. Die Untersuchung bietet als Pilotstudie somit einen neuartigen Ansatz in der vorgestellten Thematik.

### 6.1 Diskussion der Methodik

Für eine adäquate Bewertung der Ergebnisse ist eine Betrachtung der zu Grunde liegenden Studienbedingungen empfehlenswert. Daher werden im Folgenden mögliche Einflussfaktoren auf die Studienergebnisse diskutiert und bewertet.

#### 6.1.1.1 Studienpopulation

Es liegt im Bereich des Möglichen, dass die geringe Größe der Studienpopulation von 20 Teilnehmern je Gruppe besonders im dritten Schritt der statistischen Auswertung zu einer Verschleierung weiterer signifikanter Unterschiede geführt hat. In einer größer angelegten Studie mit mehr Studienteilnehmern in der Kontroll- und Patientengruppe wäre es demnach denkbar, dass eine höhere Anzahl an signifikanten Unterschieden zwischen den beiden Gruppen aufgezeigt werden könnte. Daher bedürfen die in der vorliegenden Arbeit vorgestellten Ergebnisse Unterstützung durch Daten aus einer größeren, multizentrischen Untersuchung.

Ferner wurden für die vorliegende Studie Kinder im Alter von 6,2 bis 10,3 Jahren ausgewählt. Auch wenn eine übereinstimmende Altersverteilung in den beiden Gruppen vorlag, kann die Verzerrung der Ergebnisse durch die unterschiedlich weit fortgeschrittene Entwicklung in dieser Altersspanne nicht zweifelsfrei ausgeschlossen werden. Der Effekt sollte jedoch nicht

überschätzt werden, da insbesondere für den Verlust nach Interferenz (Dg5-Dg7) im VLMT keine Hinweise für eine Altersabhängigkeit vorliegen (Helmstaedter et al. 2001).

#### 6.1.1.2 Testzeiten

Die Zeitpunkte der einzelnen Sitzungen wurden den unterschiedlichen Tagesabläufen der Familien angepasst. Daraus resultierte für beide Gruppen eine unterschiedlich lange Dauer der einzelnen Intervalle mit Über- oder Unterschreitung der idealen Dauer von zwölf Stunden. So fand die abendliche Lernphase in der Nachttestung bei den Patienten im Durchschnitt etwa  $\frac{1}{2}$  Stunde eher statt, wohingegen die zweite Phase am nächsten Morgen um ca. 20 Minuten später erfolgte als bei den Probanden. Daraus ergab sich für die Patienten ein signifikant längeres Zeitintervall zwischen den beiden Phasen. Dieser Unterschied wird jedoch aufgrund der weiteren Daten für die Testzeiten relativiert. In der Tagtestung bestand zum einen kein Unterschied mehr zwischen Patienten und Probanden. Zum anderen war in beiden Gruppen das Intervall der Tagtestung signifikant kürzer als in der Nachttestung. Die für Patienten und Probanden etwa gleich hohe Differenz in der Intervalllänge zwischen Nacht- und Tagtestung (Abbildung 19) lässt folglich auf einen geringen Einfluss des signifikant längeren Intervalls in der Nachttestung bei den Patienten schließen.

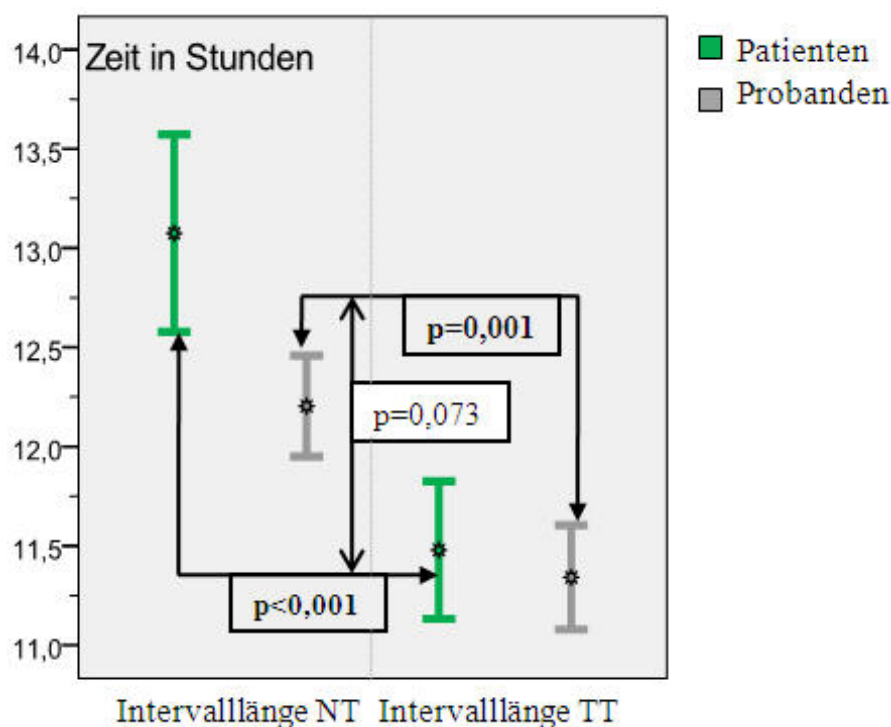


Abbildung 19: Vergleich der Intervalllänge zwischen Probanden und Patienten in der Nacht- und Tagtestung; NT=Nachttestung, TT=Tagtestung, \*=Mittelwert

Ferner konnten aktuelle Studien belegen, dass der positive Effekt der schlafabhängigen Lernkonsolidierung selbst noch nach Tagen nachweisbar ist und nicht nur auf die zwölf kommenden Stunden beschränkt ist (Walker et al. 2002, Ferrara et al. 2006, Ellenbogen et al. 2006). Die Studie von Walker und Kollegen bestätigte überdies, dass der Zeitraum zwischen Lernphase und Beginn des Schlafs keine Auswirkungen auf die Leistungen nach der Schlafphase hat (Walker et al. 2002). Testteilnehmer, die 10 Uhr das Training absolvierten und am folgenden Tag 10 Uhr nach regulärem Nachtschlaf erneut getestet wurden, zeigten den gleichen Leistungsanstieg wie Teilnehmer, deren Training 22 Uhr kurz vor Beginn der Schlafphase statt fand.

In Anbetracht der vorgestellten Daten sind daher die Auswirkungen der ½ Stunde früher absolvierten Lernphase und die insgesamt längere Intervalldauer in der Patientengruppe in der Nachttestung als gering einzuschätzen.

#### 6.1.1.3 Methodik des VAT

Der VAT (Visueller Assoziationstest) wurde eigens für die vorliegende Untersuchung zusammengestellt. Bezüglich der Wahl geeigneter und altersentsprechender Motive dienten die Bildmotive des Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Kinder im Vorschulalter-III als Vorlage (Ricken et al. 2007). Der Test ist mit seiner besonderen Fragestellung jedoch nicht normiert, daher existieren keine Daten zur Verteilung und Standardabweichung in der Normalbevölkerung. Für die vorliegende Studie ergaben sich hieraus jedoch kaum Konsequenzen, da die Testergebnisse der Patienten mit den Daten der Probandengruppe verglichen wurden. Weiterhin setzten die verwendeten statistischen Prozeduren keine Normalverteilung voraus.

Letztendlich zeigte sich zwischen den beiden Testverfahren eine weitgehende Deckung hinsichtlich der Ergebnisse und den damit verbundenen Aussagen. Somit kann davon ausgegangen werden, dass der VAT einen guten, wenn auch noch verbesserbaren Ansatz zur Untersuchung der Studienthematik darstellt.

## 6.2 Interpretation der Ergebnisse

Vor dem Hintergrund der vorgestellten Einflussfaktoren zeigten sich dessen ungeachtet deutliche Ergebnisse für die Patienten und Probanden, die im Folgenden näher beleuchtet und interpretiert werden. Hierbei wird das schrittweise Vorgehen der statistischen Auswertung beibehalten, das in Abbildung 6 aufgeführt wurde (Seite 47).

### 6.2.1 Leistungsniveau der Probanden und Patienten

Aus den Ergebnissen des ersten Schritts der statistischen Auswertung geht eindrücklich hervor, dass besonders im VLMT das Leistungsniveau der Patienten unter den Leistungen der Probanden lag. Der Unterschied schien vor allem in der Nachttestung zu bestehen, da hier für nahezu alle Parameter signifikant bessere Leistungen der Probanden im Vergleich zu den Patienten erhoben wurden. Diese Schlussfolgerung ist ebenfalls für das visuelle Testverfahren anzunehmen. Die Diskrepanz des Leistungsniveaus war hier aber aufgrund der fehlenden Unterschiede in der Tagtestung geringer ausgeprägt.

Der vorgestellte Unterschied im Leistungsniveau entsprach insofern sogar den Erwartungen, da für die Patientengruppe bevorzugt Kinder mit Sharp waves und bekannten Teilleistungsstörungen ausgewählt wurden. Lediglich bei drei der 20 Patienten bestand keine kognitive Störung. Für die Probandengruppe lag im Gegensatz neben dem EEG-Kriterium das Augenmerk auch auf dem Fehlen einer diagnostizierten neuropsychologischen Störung. Daher war zu erwarten, dass sich Unterschiede im Leistungsniveau zwischen den Gruppen herausbilden. In diesem Sinne repräsentieren die Ergebnisse folglich sogar eine richtige Auswahl der Studienteilnehmer für die jeweilige Gruppe.

Nichtsdestotrotz war der Unterschied im Leistungsniveau im visuellen Test sichtlich geringer ausgeprägt. Die Ursache hierfür könnte dadurch bedingt sein, dass der Test für die Patienten einfacher zu bewältigen war als der VLMT, während gleichzeitig bei den Probanden ein Deckeneffekt vorlag.

Das besonders im VLMT abgebildete, niedrigere Leistungsniveau der Patienten zeigt sich im Einklang mit den in der Literatur häufig beschriebenen verbalen Teilleistungsstörungen bei Kindern mit Sharp waves. So geht aus dem Artikel von Staden und Kollegen hervor, dass bei Kindern mit Rolando-Epilepsie in 65% der Fälle milde bis moderate sprachliche Störungen auftreten (Staden et al. 1998). Eine aktuellere Studie beschreibt ebenfalls eine deutlich höhere Rate an Defiziten im verbalen Bereich bei Rolando-Patienten im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe (Monjauze et al. 2005). Das vermehrte Auftreten von verbalen Defiziten muss

dabei nicht zwangsweise mit einer diagnostizierten Epilepsie verbunden sein. Unter anderem wurde auch bei Kindern mit nächtlich aktiven Sharp waves ohne iktale Symptomatik eine erhöhte Inzidenz an Sprachentwicklungsstörungen beobachtet (Scabar et al. 2006).

### 6.2.2 Leistungsunterschiede innerhalb der Gruppen

Mittels des intraindividuellen Vergleichs (Schritt 2 in Abbildung 20) wurden Leistungsunterschiede zwischen Nacht- und Tagtestung für beide Gruppen getrennt untersucht. Unter anderem konnte hierbei das Auftreten eines Praxiseffekts von der Nacht- auf die Tagtestung geprüft werden, der sich anhand der Unterschiede in der Gesamtlernleistung (SumDg1-5) sowie der Abrufleistung der Interferenzliste (DgI) zwischen den beiden Testungen bestimmen lässt. Sowohl die Probanden als auch die Patienten wiesen im VLMT für diese zwei Parameter keine Unterschiede zwischen der Nacht- und Tagtestung auf. Folglich ist für das verbale Testverfahren anzunehmen, dass die Verwendung der Parallellform sowie der durchschnittliche Abstand von 6 Wochen zwischen den beiden Testungen für eine solide Retestrelabilität in beiden Gruppen ausreichte. Ganz im Gegensatz dazu boten Patienten und Probanden im VAT signifikant höhere Werte für die beiden Parameter in der Tagtestung, was auf einen Praxiseffekt schließen lässt. Als begünstigender Faktor kann eine zu geringe Anzahl an Items für die einzelnen Listen oder Mängel in der Parallellform vermutet werden. Weiterhin ist es möglich, dass der Abstand von etwa 6 Wochen zwischen Nacht- und Tagtestung für den visuellen Test zu kurz war und damit der Praxiseffekt gefördert wurde.

Bedeutender als der mögliche Praxiseffekt waren jedoch die Unterschiede zwischen der Nacht- und Tagtestung in den restlichen Parametern – insbesondere die Abrufleistung der Lernliste nach Interferenz (Dg7) und der Verlust nach Interferenz (Dg5-Dg7) – in den beiden Gruppen. Die Interpretation der entsprechenden Daten findet sich getrennt für Probanden und Patienten in den folgenden Abschnitten.

#### 6.2.2.1 Leistungsunterschied in der Probandengruppe

Trotz des beschriebenen Praxiseffekts im VAT, der insgesamt höhere Leistungen in der Tagtestung erwarten lässt, lagen die Leistungen in den restlichen Parametern aus der Tagtestung unter denen der Nachttestung. Diese Beobachtung galt gleichermaßen für den VLMT und den VAT. Die in beiden Testverfahren auffällig höhere Abrufleistung der Lernliste nach Interferenz (Dg7) in der Nachttestung spricht für eine positive Auswirkung des Schlafs auf das visuelle bzw. verbale Gedächtnis. Somit kann behauptet werden, dass die Probanden sich nach einem Intervall mit Schlaf besser an die Lernlisten der beiden Testverfahren



erinnern konnten als nach einem gleichlangen Wachintervall. Unterstützt wird diese Vermutung durch den ebenfalls für beide Tests bestätigten, geringeren Verlust (Dg5-Dg7) und die niedrigere Gesamtfehlerzahl bei Abruf der Lernliste nach Interferenz (Dg7FPI) in der Nachttistung. Zusätzlich ist eine Förderung der Wiedererkennung im VLMT durch den Schlaf anzunehmen, was durch die erhöhte absolute und korrigierte Wiedererkennungsleistung (DgW und DgW-FPI) sowie die verminderte Gesamtfehlerzahl (DgWFPI) in der Nachttistung bestätigt wird. Somit konnte in beiden Testverfahren – ungeachtet des Praxiseffekts in dem VAT – in den für die Studie relevanten Parametern bessere Werte nach einem Intervall mit regulärem Nachtschlaf erhoben werden als nach einem gleichlangen Wachintervall. Dementsprechend liegt die Schlussfolgerung nahe, dass sich die vorher gelernten verbalen und visuellen Listen im Schlaf stärker festigten als nach einer gleichlangen Wachperiode.

Die hier erhobenen Befunde spiegeln die aktuellen Erkenntnisse der Untersuchungen über die schlafabhängige Lernkonsolidierung wider. Ein adäquates Beispiel stellt neben vielen anderen Arbeiten vor allem die Studie von Ellenbogen und Kollegen dar, da diese ebenfalls eine Interferenzliste in ihrem Studiendesign verwendeten (Ellenbogen et al. 2006). Im Gegensatz zu der vorliegenden Arbeit erfolgte zwar der Vergleich von zwei Gruppen mit oder ohne Schlaf anhand von Wortpaar-Listen (Lernliste: Ai-Bi, Interferenzliste: Ai-Ci) anstatt mit Einzelwörtern, die Ergebnisse lassen sich jedoch gut mit der vorliegenden Arbeit vergleichen. So konnten die erwachsenen Studienteilnehmer nach einem zwölfstündigen Intervall mit regulärem Nachtschlaf mehr Wortpaare reproduzieren als die Teilnehmer der Gruppe ohne Schlaf. Der Unterschied wurde besonders deutlich, wenn jeweils der Hälfte an Teilnehmern aus den beiden Gruppen kurz vor der Überprüfung eine Interferenzliste (Ai-Ci) vorgelegt wurde. Die Mitglieder der Schlaf-Gruppe erzielten nach der Interferenzliste eine etwa doppelt so hohe Leistung als die Wach-Gruppe nach dem Vorlegen der Interferenzliste.

Neben dem verbal-deklarativen Gedächtnis, wie es im VLMT untersucht wurde, liegen ebenfalls Untersuchungsergebnisse für das visuell-deklarative Gedächtnis vor, welche die Resultate aus dem VAT unterstützen. Erwähnenswert ist in diesem Zusammenhang eine deutsche Arbeit, welche die Auswirkungen des nicht-erholsamen Schlafs auf die Leistung in dem Rey–Osterrieth Complex Figure Test untersuchte (Göder et al. 2007). Hierbei absolvierten Patienten mit verschiedenen Schlafstörungen am Abend vor der nächtlichen Polysomnographie zwei Lerndurchgänge in dem visuell-deklarativen Test. In der Abfrage am darauffolgenden Morgen wurde die Leistung in dem Figurentest erneut überprüft und mit der nächtlichen Schlafdauer korreliert. Die Autoren konnten bestätigen, dass die Resultate der Patienten signifikant mit der vorangehenden Schlafdauer korrelierten und eine längere

Schlafdauer mit besseren Leistungen im Figurentest einhergingen. Die beschriebenen Ergebnisse unterstützen daher die Annahme, dass auch für die Leistungen im VAT ein schlafabhängiger Konsolidierungseffekt bei den Probanden vorlag.

Die vorliegende Arbeit unterscheidet sich jedoch durch das Alter der Studienpopulation mit sechs bis zehn Jahren von den vorgestellten Studien. Da es nicht ratsam ist, Kinder als „kleine Erwachsene“ zu betrachten, sollten ebenso Untersuchungen über die schlafabhängige Lernkonsolidierung bei jüngeren Testpersonen beleuchtet werden. Auch wenn nur wenige Arbeiten Teilnehmer im Grundschulalter oder Kleinkindalter aufweisen, zeigen sie doch eindeutige Resultate auf. So präsentierten 15 gesunde Kinder zwischen sechs und acht Jahren eine signifikant höhere Abrufleistung einer zuvor gelernten Wortpaarliste nach regulärem Nachtschlaf als nach einem gleichlangen Wachzustand (Wilhelm et al. 2008). Weiterhin wurde in der gleichen Studie das visuell-räumliche Gedächtnis mittels des „2D Object location test“ überprüft, bei welchem aus verdeckt ausgelegten Bildkarten nach Präsentation der ersten Karte der richtige Ort der korrespondierenden Karte erkannt werden muss (vgl. dem Legespiel „Memory“). Auch hierbei waren bessere Resultate nach dem Schlafintervall als nach einer gleichlangen Wachperiode reproduzierbar. In weiteren Studien konnte die gedächtnisunterstützende Funktion des Schlafs sowohl für jüngere Kinder (15 Monate) als auch junge Erwachsene (18 bis 25 Jahre) nachgewiesen werden (Gómez et al. 2006, Backhaus et al. 2007).

Die übereinstimmende Tendenz der Daten aus der vorliegenden Arbeit und den vorgestellten Studien bekräftigt letztendlich den ersten Aspekt der eingangs erwähnten Fragestellung:

1. *Die schlafabhängige Lernkonsolidierung kann bei gesunden Kindern im Grundschulalter beobachtet werden.*

#### 6.2.2.2 Leistungsunterschied in der Patientengruppe

Im Unterschied zu der eben beschriebenen Schlussfolgerung für die Probanden weist die geringe Anzahl an signifikanten Unterschieden zwischen der Nacht- und Tagtestung in der Patientengruppe in eine gänzlich andere Richtung. Da in beiden Testverfahren weder in der Abrufleistung der Lernliste nach Interferenz (Dg7) noch in dem Verlust nach Interferenz (Dg5-Dg7) bedeutende Unterschiede erhoben werden konnten, ist in der Patientengruppe eine gedächtnisfördernde Wirkung des Schlafs nicht sicher nachweisbar. Das gleich hohe Niveau an Interferenzfehlern und Gesamtfehlern beim Abruf nach Interferenz (Dg7I und Dg7FPI) im VLMT sowie im VAT unterstützt diese Vermutung. Im Gegensatz zu der Probandengruppe ist

folglich bei den Kindern mit Sharp waves keine übermäßige nächtliche Stabilisierung des visuellen oder verbalen Gedächtnisses anzunehmen.

Aufgrund der signifikant höheren Wiedererkennungslleistung (DgW) in der Nachttistung könnte diese eben geäußerte Vermutung für den VLMT angezweifelt werden. Hierbei ist jedoch zu bedenken, dass dieser Unterschied zwischen Nach- und Tagtestung nicht unbedingt durch die schlafabhängige Lernkonsolidierung zu erklären ist. Auffällig ist in diesem Rahmen die gleichzeitig höhere Rate an Interferenz- (DgWI) und Gesamtfehlern (DgWFPI), die bei den Patienten zusätzlich zu der größeren Wiedererkennungslleistung (DgW) in der Nachttistung beobachtet wurde. Damit scheint es wahrscheinlich, dass die Ursache weniger in der gedächtnisfördernden Wirkung des Schlafs zu suchen ist, als vielmehr durch die Vorgehensweise bei der Ermittlung der Wiedererkennungslleistung bedingt wird. Die Wiedererkennungslleistung wird erreicht, indem die Kinder beim Vorlesen der Wiedererkennungslleistung die Wörter der Lernliste mit Ja-Antworten und alle anderen Wörter mit Nein-Antworten identifizieren. Eine hohe Rate an Ja-Antworten ist somit zwangsweise mit einer hohen Wiedererkennungslleistung verbunden, spiegelt dabei jedoch nicht wirklich sicheres Wissen wider, sondern kann auch durch Raten erreicht werden. In letzterem Fall wäre gleichzeitig eine höhere Fehleranzahl zu erwarten. Genau dies konnte bei den Patienten beobachtet werden. Daher ist also anzunehmen, dass die hohe Wiedererkennungslleistung (DgW) in der Nachttistung möglicherweise nicht auf Wissen beruhte, sondern vielmehr durch vermehrtes Raten erreicht wurde.

Die in der Tagtestung beobachtete Konstellation aus niedrigerer Wiedererkennungslleistung (DgW) mit gleichzeitig geringeren Fehlerwerten (DgWI und DgWFPI) lässt hingegen vermuten, dass in dieser Testung bei den Patienten eine gewisse Vertrautheit mit der Aufgabenstellung bestand, die dann in einer eher wissensbasierten Identifizierung der Wörter von der Lernliste resultierte. Unterstützt wird diese Vermutung durch den fehlenden Unterschied zwischen Nacht- und Tagtestung in der korrigierten Wiedererkennungslleistung (DgW-FPI).

Aufgrund der ermittelten Daten ist folglich anzunehmen, dass die Kinder mit Sharp waves unabhängig von einem Intervall mit regulärem Nachtschlaf bzw. einem schlaffreien Intervall ein weitgehend stabiles Leistungsniveau präsentierten. Dementsprechend stellt sich der zweite Aspekt der Fragestellung wie folgt dar:

2. *Bei den Kindern mit Sharp waves konnten keine Anzeichen für eine schlafabhängige Lernkonsolidierung identifiziert werden.*

### 6.2.3 Vergleich des Leistungsunterschieds

Die eben formulierte Vermutung wird untermauert von den Ergebnissen aus dem dritten Schritt der statistischen Auswertung (Abbildung 20). So boten die Probanden in beiden Testverfahren für den Verlust nach Interferenz (Dg5-Dg7) eine signifikant höhere Differenz zwischen Nacht- und Tagtestung als die Patienten. Die größere Diskrepanz in der Probandengruppe kann als Resultat der protektiven Wirkung des Schlafs auf das Gedächtnis interpretiert werden. Während in der Nachttestung durch die schlafabhängige Lernkonsolidierung das Gedächtnis der Probanden gefestigt wurde, war dies in der Tagtestung nicht der Fall. Damit einhergehend präsentierte sich in der Tagtestung bei den gesunden Kindern ein deutlich höherer Verlust nach Interferenz (Dg5-Dg7). Im Gegensatz dazu weist die signifikant geringere Differenz im Verlust nach Interferenz (Dg5-Dg7) bei den Patienten auf eine für die Nacht- und Tagtestung gleichermaßen bestehende Anfälligkeit des Gedächtnisses für das Vergessen hin.

Auch wenn für die Differenzen der restlichen Parameter keine signifikanten Unterschiede erhoben werden konnten, spiegelt sich nichtsdestotrotz eine vergleichbare Tendenz wider. Insbesondere die in beiden Testverfahren etwa dreifach höhere Diskrepanz in der Abrufleistung der Lernliste nach Interferenz (Dg7) bei den Probanden deutet auf eine positive Auswirkung des Intervalls mit Schlaf in dieser Gruppe hin, die in dieser Form bei den Kindern mit Sharp waves nicht beobachtet werden konnte. Die Daten für die korrigierte Wiedererkennungsleistung (DgW-FPI) des VLMT repräsentieren ein vergleichbares Verhältnis. Während bei den Patienten die Differenz zwischen Nacht- und Tagtestung lediglich bei 0,50 lag, konnte die Probandengruppe in der Nachttestung einen um 2,25 höheren Wert aufweisen als in der Tagtestung. Auch wenn die Unterschiede für die korrigierten Wiedererkennungsleistung (DgW-FPI) und die Abrufleistung der Lernliste nach Interferenz (Dg7) nicht signifikant bestätigt werden konnten, unterstützt ihre tendenzielle Richtung die Ergebnisse aus dem Verlust nach Interferenz (Dg5-Dg7). Es erhärtet sich somit die Annahme, dass bei den Probanden die schlafabhängige Lernkonsolidierung zu einer besseren Leistung in der Nachttestung führte als das gleichlange Wachintervall in der Tagtestung. In der Patientengruppe scheint hingegen in dem Schlafintervall keine gesteigerte Lernkonsolidierung im Schlaf vorzuliegen, was als Erklärung für den fehlenden Unterschied der Daten aus der Nacht- und Tagtestung bei den Patienten anzusehen ist.

Letztendlich ergibt sich aufgrund der vorgestellten Ergebnisse für den letzten Aspekt der zentralen Fragestellung folgenden Annahme:

3. *Die Unterschiede zwischen den Probanden und den Kindern mit nächtlichen Sharp waves in Bezug auf das Vorliegen der schlafabhängigen Lernkonsolidierung können für den Verlust nach Interferenz signifikant bestätigt werden.*

#### 6.2.4 Antwort auf die zentrale Fragestellung

In Zusammenschau der diskutierten Ergebnisse kann damit als Antwort auf die zentrale Fragestellung der vorliegenden Arbeit nur eine Schlussfolgerung gezogen werden:

**Bei den Kindern mit nächtlichen Sharp waves liegt eine Störung der schlafabhängigen Lernkonsolidierung vor.**

Über die Ursache der gestörten Lernkonsolidierung können anhand der vorliegenden Daten jedoch nur Vermutungen angestellt werden. Naheliegend erscheint hierbei eine Interaktion zwischen den nächtlichen Sharp waves und den neuronalen Prozessen der Lernkonsolidierung im Schlaf. Es ist möglich, dass durch diese Interaktion die häufig beobachteten neuropsychologischen Defizite bei Kindern mit Sharp waves bedingt sind. Unterstützung erhält diese Vermutung durch die im Folgenden vorgestellten Erkenntnisse aus der aktuellen Literatur.

##### 6.2.4.1 Einbettung der Ergebnisse in den aktuellen Forschungsstand

Mit der Erkenntnis, dass bei Kindern mit Sharp waves häufig auch kognitive Störungen beobachtet werden können, rückte zunehmend die Frage nach der Ursache dieser Störungen in den Mittelpunkt der Forschungsbestrebungen. Dabei unterstützen insbesondere die Erkenntnisse über den Zusammenhang zwischen der nächtlichen Sharp wave-Aktivität und den kognitiven Störungen die oben genannte Vermutung. Demgemäß bestätigte unter anderem die Arbeitsgruppe um Baglietto, dass bei neun Kindern mit Rolando-Epilepsie die Ausprägung der neuropsychologischen Beeinträchtigung vielmehr mit den nächtlichen subklinischen Entladungen korreliert als mit Auffälligkeiten im Wach-EEG oder der ictalen Symptomatik (Baglietto et al. 2001). Nach Remission der nächtlichen Sharp waves konnte – trotz anhaltenden paroxysmalen Entladungen im Wach-EEG – kein Unterschied mehr zu den Ergebnissen von gesunden Kindern nachgewiesen werden.

Die Untersuchung von Nicolai und Kollegen bestätigte bei Kindern mit Rolando-Epilepsie ferner die lineare Korrelation einer komplizierten kognitiven Entwicklung mit dem bilateralen

Auftreten von multiplen, asynchronen Spike wave-Foci in der ersten Stunde des Schlafs sowie mit einer hohen Spike-Rate während der gesamten Schlafenszeit (Nicolai et al. 2007).

Unterstützt werden diese Daten durch Ergebnisse einer aktuelleren Studie (Piccinelli et al. 2009). In einer Gruppe von 20 Patienten mit Rolando-Epilepsie waren bei neun Kindern spezifische Lernstörungen auffällig. Von diesen nahmen bei acht Patienten die Sharp waves über 50% der Zeit des nächtlichen Schlaf-EEGs ein. Bei den restlichen elf Betroffenen ohne Lernstörungen war die Anzahl der Kinder mit Dauer der nächtlichen Sharp waves über 50% signifikant geringer. Die Autoren schlussfolgerten daher, dass bei den betroffenen Kindern die nächtliche paroxysmale Aktivität mit der Entwicklung kognitiver Fähigkeiten interferiert und stabile Leistungsstörungen zur Folge hat.

Lediglich Pinton und Kollegen konnten in ihrer Untersuchung keine Korrelation der neuropsychologischen Defizite mit dem Ausprägungsgrad der epilepsietypischen Potentiale im Schlaf-EEG erkennen (Pinton et al. 2006). Die Autoren führten dies jedoch auf die geringe Größe der Studienpopulation zurück, die eine statistische Analyse nicht zuließ.

Erhärtet wird der Verdacht auf einen Zusammenhang der nächtlichen Sharp waves mit den neuropsychologischen Defiziten durch den Ausprägungsgrad der kognitiven Störungen bei den schwereren Formen der kindlichen Partialepilepsien. Zum einen zeigen sich sowohl beim Landau-Kleffner-Syndrom als auch bei der Epilepsie mit CSWS nach dem Einsetzen der charakteristischen Schlafaktivität innerhalb weniger Monate erste kognitive Störungen (Rossi et al. 1999, Tassinari et al. 2005). Andererseits repräsentiert die Epilepsie mit CSWS den schwerstmöglichen Ausprägungsgrad der nächtlichen Sharp wave-Aktivität. Gleichzeitig können bei den Betroffenen die stärksten Beeinträchtigungen kognitiver Funktionen mit der schlechtesten Prognose beobachtet werden (Rossi et al. 1999). Somit wird die Vermutung unterstützt, dass ein Zusammenhang zwischen der zum Teil kontinuierlich auftretenden paroxysmalen Aktivität im Schlaf und den neuropsychologischen Defiziten besteht. Eine lange Dauer der aktiven Phase der subklinischen Entladungen mit geringer Schwankung der subkontinuierlichen Aktivität im Schlaf erwies sich überdies als negativer Prognosefaktor. Des Weiteren ist für beide Syndrome eine teilweise Besserung der Symptomatik nach dem Sistieren der nächtlichen Paroxysmen bekannt (Rossi et al. 1999, Tassinari et al. 2000).

Vor dem Hintergrund dieser Erkenntnisse wendeten sich Forschungsanstrengungen folglich vermehrt der Interaktion zwischen den nächtlichen Sharp waves und konkreten Schlafvorgängen zu. Im Gegensatz zu den Ergebnissen für andere Epilepsieformen konnte jedoch bei den verschiedenen Formen der benignen Partialepilepsien keine Störung der Schlafstruktur ermittelt werden (Méndez und Radtke 2001, Bruni et al. 2010, Kothare und

Kaleyias 2010). Demzufolge ist es unwahrscheinlich, dass die kognitiven Defizite lediglich durch Epilepsie-bedingte Schlafstörungen wie häufiges Erwachen oder kürzere NREM-Phasen verursacht werden.

Folglich wird zunehmend die direkte Störung nächtlicher neuronaler Prozesse und damit auch der schlafabhängigen Lernkonsolidierung durch die schlafaktiven Sharp waves favorisiert. Mascetti und Kollegen sahen unter anderem eine Verbindung zwischen den vor allem im NREM-Schlaf aktiven paroxysmalen Entladungen beim Landau-Kleffner-Syndrom und der NREM-Phase als Zeitpunkt grundlegender neurophysiologischer Vorgänge zur Lernkonsolidierung (Mascetti et al. 2009). Die Autoren schlussfolgerten daher, dass die Sharp waves mit den gleichzeitig ablaufenden plastischen Prozessen interferieren, was somit in den kognitiven Störungen resultiert.

Die Arbeitsgruppe um Tassinari formulierte einen übereinstimmenden Erklärungsansatz für die neuropsychologischen Defizite im Rahmen der Epilepsie mit CSWS (Tassinari et al. 2009). Laut den Autoren führen die anhaltenden epileptischen Potentiale im Schlaf zu einer lokalen Störung der SWS im NREM-Schlaf. Da der SWS neurophysiologisch als Ausdruck der Lernkonsolidierung angesehen wird, muss eine Beeinträchtigung desselben demzufolge neuropsychologische Beeinträchtigungen und (bei anhaltenden EEG-Auffälligkeiten) stabile kognitive Defizite verursachen. Tassinari und Kollegen bezeichneten diesen Effekt sinnbildlich als „Penelope-Syndrom“ nach der Ehefrau des Odysseus. Entsprechend der Legende wird der am Tag „gesponnene“ Gedankenfaden durch die nächtlichen Spikes wieder „aufgetrennt“.

Bei genauerer Betrachtung der neuronalen Vorgänge mehrten sich die Hinweise für eine Störung der schlafabhängigen Lernkonsolidierung durch nächtliche Sharp waves. In diesem Sinne ist besonders die Wechselwirkung zwischen den physiologischen neuronalen Prozessen im Schlaf und der interiktalen Aktivität interessant. Nobili und Kollegen belegten in verschiedenen Studien, dass die nächtlichen interiktalen Spikes mit der Sigma-Aktivität (12-16Hz) und in geringerem Maße ebenfalls mit der Delta-Aktivität des SWS korrelieren (Nobili et al. 1999, Ferrillo et al. 2000). Die Sigma-Aktivität spiegelt hierbei besonders die nächtliche Aktivität der Schlafspindeln mit 7Hz bis 15Hz im Schlafstadium N2 wider. Aufgrund dieser Daten schlussfolgerten die Autoren, dass die synchronisierenden Mechanismen, welche die Dynamik der Schlafspindeln regulieren, ebenfalls das Auftreten nächtlicher Sharp waves fördern und damit maßgeblich zur Schlafaktivierung der interiktalen Entladungen beitragen.

Ferner wiesen Bruni und Kollegen in einer detaillierten Analyse eine gestörte Mikrostruktur des Schlafs bei Kindern mit Rolando-Epilepsie nach (Bruni et al. 2010). Insbesondere fiel den

Autoren eine Reduktion der sogenannten Cyclic alternating pattern (CAP) bei den Patienten auf.

Unter CAP werden physiologische, zyklisch wiederkehrende Aktivitätsmuster im Schlaf verstanden, die in verschiedene Subtypen (A1 bis A3) eingeteilt werden (Terzano et al. 1999). Entsprechende Beispiele für CAPs stellen Vertex waves beim Übergang von Stadium N1 in N2 oder K-Komplexe dar. Für den Subtyp A1, der den Übergang in die Slow wave-Aktivität kennzeichnet, konnte überdies eine positive Korrelation mit den Leistungen in verschiedenen neuropsychologischen Tests ermittelt werden (Aricò et al. 2010).

Daher liegt die Annahme nahe, dass die von Bruni und Kollegen beobachtete Reduktion insbesondere des Subtyps A1 bei Kindern mit nächtlichen Sharp waves an der Ausbildung der kognitiven Defizite beteiligt ist. Die Reduktion der CAP A1 wurde insbesondere für die Schlafstadien N1 und N2 beschrieben, die maßgeblich durch die Aktivität der Schlafspindeln charakterisiert sind (Silber et al. 2007, Bruni et al. 2010). Die Arbeitsgruppe um Bruni postulierte aufgrund der positiven Korrelation der Spindelaktivität mit der Sharp wave-Aktivität demzufolge eine Störung der physiologischen CAPs durch die subklinischen epileptischen Entladungen (Bruni et al. 2010).

Aus der Reduktion des Subtyps A1, der kennzeichnend an der Regulation des SWS beteiligt ist, leiteten Chan und Kollegen überdies eine Störung der physiologischen Abfolge an Spindelaktivität und synchroner De- und Hyperpolarisation im SWS ab (Chan et al. 2011). Doch gerade der ungestörte SWS wird als essentiell für die Festigung der Gedächtnisinhalte angesehen (Plihal und Born 1997). Probanden, die in der Schlafperiode zwischen Training und erneuter Testung einen höheren Anteil an SWS aufwiesen, zeigten signifikant bessere Leistung in einem Test für das visuell-deklarative Gedächtnis. Ferner konnte in der Schlafphase nach dem Training eine verstärkte hippocampale Reaktivierung während des SWS beobachtet werden (Peigneux et al. 2004). Die Autoren vermuteten daher eine Festigung der zuvor erworbenen Gedächtnisinhalte im hippocampalen Langzeitgedächtnis. Der ungestörte Wechsel zwischen synchroner Hyper- und Depolarisation wird in diesem Rahmen als notwendig für die ungehinderte Reaktivierung der entsprechenden neuronalen Netzwerke angesehen (Marshall und Born 2007). Eine Störung des physiologischen Ablaufs, wie er durch einen verringerten CAP A1-Anteil aufgrund hoher Sharp wave-Aktivität bedingt sein könnte, muss daher in einer Beeinträchtigung der schlafabhängigen Lernkonsolidierung resultieren.

Der Zusammenhang zwischen nächtlichen subklinischen Entladungen und gestörter Lernkonsolidierung wird unterstützt durch die Erkenntnisse aus in-vitro Modellen, die



konkrete neuronale Prozesse analysieren. In einer umfassenden Bewertung der Daten verschiedener Tierversuche verwies Squire auf den Vorgang der Long-term Potentiation (LTP) als Grundlage für Gedächtnisvorgänge (Squire 1992). LTP beschreibt die Bildung langhaltender neuronaler Verbindungen, die durch das nahezu gleichzeitige Eintreffen verschiedener Signale an einer Synapse entstehen. Dieser Vorgang wurde damit von Squire als essentiell für die Lernkonsolidierung und der Bildung stabiler hippocampaler Gedächtnisinhalte beschrieben.

Dass dieser neuronale Prozess durch paroxysmale Entladungen gestört werden kann, veranschaulichten Moore und Kollegen ein Jahr später anhand eines in-vitro Modells (Moore et al. 1993). Die Autoren induzierten an dünnen Scheiben des Hippokampus sogenannte elektrographische Anfälle, deren Morphe der EEG-Aktivität bei humanen, zerebralen Anfällen entsprechen. Nach Induktion der elektrographischen Anfälle zeigte sich im Vergleich zu unbehandelten Scheiben eine deutlich geringere Ausprägung der LTP nach Stimulierung.

Auch wenn diese Ergebnisse nicht unbedacht auf Sharp waves übertragen werden dürfen, verdeutlichen sie dessen ungeachtet mögliche Auswirkungen epileptischer Aktivität auf neuronale, gedächtnisbildende Prozesse. Demnach kann vermutet werden, dass wiederkehrende Störungen dieser Prozesse, wie sie durch nächtliche Sharp waves bedingt sein können, in stabilen kognitiven Defiziten resultieren.

Die vorgestellten Studien unterstützen in ihrer Gesamtheit die Vermutung, dass die nächtlichen Sharp waves im Schlaf mit neuronalen Prozessen, die für die Gedächtnisbildung bedeutsam sind, interferieren und damit die kognitiven Störungen bedingen. Den gleichen Schluss zieht ebenfalls eine Vielzahl an Reviews, welche die Ursache neuropsychologischer Defizite bei Kindern mit Rolando-Epilepsie, Landau-Kleffner-Syndrom und/oder Epilepsie mit CSWS diskutiert (Holmes und Lenck-Santini 2006, Tassinari et al. 2009, Parisi et al. 2010, Chan et al. 2011). Zusammenfassend erkennen jedoch alle Artikel an, dass diese Vermutung anhand konkreter Belege noch bestätigt werden muss.

### 6.3 Hemisphärenvergleich

Über die letzten Jahre wurde in der Literatur verstärkt die Korrelation der Spikelokalisation mit der Art der neuropsychologischen Beeinträchtigung diskutiert. Es ist daher theoretisch denkbar, dass eine direkte Untersuchung in der Patientengruppe zwischen der Lokalisation der Sharp waves und den Leistungen in den neuropsychologischen Testverfahren zu einer höheren Anzahl an statistisch signifikanten Ergebnissen geführt hätte. Insbesondere die nach rechts-

oder links-temporalen Sharp waves getrennte Auswertung im VLMT erscheint daher grundlegend ein vielversprechender Ansatz.

Amerikanische Forscher fanden unter anderem bereits 1988 Hinweise auf eine Korrelation der Lokalisation interiktaler Spikes und der Art der gestörten kognitiven Funktion (Shewmon und Erwin 1988). So führten Spikes mit Lokalisation in Regionen für die Verarbeitung visueller Reize zu verminderten Leistungen in der visuellen Wahrnehmung und Reaktionszeit. Jedoch konnten die Autoren bei alleiniger Testung der visuellen Fähigkeiten nicht sicher ausschließen, dass auch andere kortikalen Funktionen durch die Spikes beeinflusst wurden. Eine Einschränkung der Studienergebnisse stellt ferner die geringe Größe des untersuchten Kollektivs von lediglich drei Patienten dar.

In einer niederländischen Studie zwei Jahre später, die sich der Störung lexikaler Fähigkeiten widmete, erbrachten Kinder mit einem linksseitigen, subklinischen Fokus signifikant stärkere Schwächen im Lesen (Kasteleijn-Nolst Trenité et al. 1990). Einen Zusammenhang zwischen Lokalisation der paroxysmalen Aktivität und der Qualität des neuropsychologischen Defizits ließ sich auch in der Studie von Piccirilli und Kollegen bestätigen (Piccirilli et al. 1994). In dieser präsentierten Kinder mit rechtsseitigem oder bilateralem Fokus Beeinträchtigungen im Bereich der Aufmerksamkeit, wohingegen bei Patienten mit linksseitigem Fokus eine zu der Kontrollgruppe vergleichbare Aufmerksamkeitsfähigkeit nachgewiesen werden konnte.

Unterstützung erhalten diese Resultate durch die Untersuchung von Wolff und Kollegen (Wolff et al. 2005). Mittels kombinierter EEG/MEG-Studien identifizierten sie in ihrer Studienpopulation Foci in der perisylvianischen Region rechts bzw. links und in der okzipitalen Region. Patienten mit einem linksseitig perisylvianischen Rolando-Fokus schnitten signifikant schlechter in komplex-verbalen Aufgaben ab, während bei einem rechtsseitig perisylvianischen Herdbefund keinerlei verbale Leistungseinbußen zu verzeichnen waren. Okzipitale Spikes korrelierten hingegen mit Defiziten bei komplexen visuellen Aufgaben. Die Autoren schlussfolgerten daher, dass vor allem höhergradige Funktionen, welche die Interaktion zwischen diversen kortikalen Netzwerken erfordern, anfällig sind für die subklinische paroxysmale Aktivität in den entsprechenden Regionen.

Allerdings liegen durchaus Untersuchungen vor, die den bereits erwähnten Daten widersprechen. So unterschieden sich in der Untersuchung von Weglage und Kollegen die Leistungen der Patienten mit links-zentrotemporalen Sharp wave-Fokus in den verschiedenen verbalen, auditorischen und visuellen Aufgaben nicht bedeutend von den Ergebnissen der Patienten mit rechtsseitigem Fokus (Weglage et al. 1997). Die Autoren begründeten das mit den bei den betroffenen Patienten oft zu beobachtenden Lokalisationswechseln der Spikes.

In einer umfangreicheren Arbeit mit 42 Patienten konnten Northcott und Mitautoren ebenfalls keine Korrelation der Spikelateralisation mit der Art des kognitiven Defizits bestätigen (Northcott et al. 2005). Ferner war im Rahmen einer Studie mit dem Thema der Spikebedingten kognitiven Beeinträchtigung keine Relation zu der Fokuslokalisation nachweisbar (Fonseca et al. 2007). Sowohl Kinder mit rechts- als auch mit linksseitigen Spikes wiesen Leistungseinbußen in dem Pseudoword-Diskriminationstest auf.

Aus der Zusammenschau der Datenlage geht letztendlich hervor, dass bis dato ein eindeutiger Zusammenhang zwischen der Lokalisation des Fokus und der Art des kognitiven Defizits weder zweifelsfreier bewiesen noch abschließend widerlegt werden konnte.

Vor dem Hintergrund der vorgestellten Studien wäre es – jedoch mit berechtigten Zweifeln – denkbar, dass bei einer Subklassifizierung der Patientengruppe entsprechend der Fokuslokalisation die Unterschiede zwischen Probanden und Patienten noch deutlicher hervorgetreten wären. Dabei muss jedoch bedacht werden, dass die verwendeten Tests deutlich einfacher gestaltet waren als die Verfahren unter anderem von Wolff und Kollegen (Wolff et al. 2005).

Überdies lag der Hemisphärenvergleich letztendlich nicht im Bereich der Möglichkeiten der vorliegenden Arbeit. Aufgrund der geringen Größe der Studienpopulation erschien eine weitere Aufteilung der Patientengruppe nicht sinnbringend, da bei der in Tabelle 15 aufgeführten Anzahl an Testpersonen in den einzelnen Kategorien nicht mehr mit statistisch signifikanten Ergebnissen zu rechnen ist.

Tabelle 15: Lokalisation der Sharp waves in der Patientengruppe

		Anzahl
<b>Lokalisation des EEG-Befundes</b>	Rechts	8
	Links	4
	Bilateral	8

## 7 Schlussfolgerungen

Die Schlafaktivierung stellt ein typisches Merkmal der Sharp waves dar. In der vorliegenden Arbeit wurde jetzt der Versuch unternommen, den Zusammenhang zwischen nächtlichen Sharp waves und der schlafabhängigen Lernkonsolidierung näher zu beleuchten.

Dementsprechend wurde anhand einer Probandengruppe mit 20 gesunden Kindern untersucht, ob die schlafabhängige Lernkonsolidierung grundsätzlich schon bei Kindern in diesem Alter beobachtet werden kann. Die Daten der Probanden aus beiden Testverfahren zeigten eindeutig, dass die Abrufleistungen der zuvor erlernten Lernlisten nach einem Schlafintervall signifikant höher lagen als nach einem gleichlangen Wachintervall. Die gleichzeitig dabei auftretenden geringeren Verlust- und Fehlerwerte untermauern in beiden Testverfahren die protektive Wirkung des Schlafs auf das Gedächtnis. Damit konnte übereinstimmend mit den Erkenntnissen aus der aktuellen Gedächtnisforschung auch für gesunde Kinder im Grundschulalter das Auftreten einer Lernkonsolidierung im Schlaf bestätigt werden.

Im Gegensatz zu diesen Daten bestand in den entsprechenden Parametern aus der Patientengruppe kein Unterschied zwischen den Ergebnissen nach einem Schlafintervall im Vergleich zu einer gleichlangen Wachperiode. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen in Bezug auf das Auftreten der schlafabhängigen Lernkonsolidierung ließ sich im direkten Vergleich für den Verlustwert beider Testverfahren signifikant bestätigen. Mit Hinblick auf die vorliegenden Daten liegt die Schlussfolgerung nahe, dass bei Kindern mit nächtlichen Sharp waves eine Störung der Lernkonsolidierung im Schlaf auftritt.

Die geringe Größe der Studienpopulation kann dazu beigetragen haben, dass im direkten Vergleich lediglich für einen Parameter signifikante Daten erhoben wurden. Die weiteren relevanten Leistungs- sowie Fehlerparameter zeigten zwar ähnliche, aber nicht signifikante Tendenzen auf. Eine größer angelegte Untersuchung erscheint daher sehr erfolgsversprechend. In diesem Rahmen wäre aufgrund der Übereinstimmung zwischen den Ergebnissen des VLMT und des VAT in Bezug auf die zentrale Fragestellung auch der erneute Einsatz des VAT möglich. Der für den VAT nachgewiesene Praxiseffekt erfordert jedoch die Überarbeitung des Testverfahrens vor der erneuten Anwendung.

Eine Subklassifizierung der Patienten nach der Fokuslokalisation erscheint ebenfalls aufgrund des in einigen Arbeiten beschriebenen Zusammenhangs mit der Art des kognitiven Defizits vielversprechend. Dies kann allerdings aufgrund der zum Teil widersprüchlichen Datenlage über den Zusammenhang zwischen Fokuslokalisation und Art des neuropsychologischen Defizits nicht mit absoluter Sicherheit erwartet werden.

Die Schlussfolgerung über die gestörte schlafabhängige Lernkonsolidierung bei Kindern mit nächtlichen Sharp waves deckt sich trotz gewisser Einschränkungen mit den Vermutungen verschiedener Studien, die eine Störung nächtlicher neuronaler Prozesse durch die schlafaktiven Sharp waves diskutieren. Konkrete Ergebnisse, welche die kognitiven Defizite sicher auf eine Störung nächtlicher Gedächtnisprozesse durch die Sharp waves zurück führen, stehen jedoch noch aus.

Auch die vorliegende Arbeit kann eine Kausalität zwischen Sharp waves und gestörter schlafabhängiger Lernkonsolidierung nicht bestätigen, da die Untersuchung eines kausalen Zusammenhangs nicht im Rahmen der Möglichkeiten des verwendeten Studiendesigns lag. Allerdings wurden erstmals Daten für die Störung eines konkreten schlafabhängigen Gedächtnisprozesses erhoben. Der Nachweis der gestörten Lernkonsolidierung bei Kindern mit nächtlichen Sharp waves fügt demnach ein Puzzleteil zur Lösung dieser komplexen Problematik hinzu. Als Pilotstudie liefert die vorliegende Arbeit somit einen vielversprechenden Ansatz für weitere Forschungsbestrebungen.

Aussichtsreich erscheint in diesem Rahmen zum einen die Analyse einer Korrelation zwischen dem Ausmaß der Störung der Lernkonsolidierung und dem Ausprägungsgrad der nächtlichen Sharp wave-Aktivität. Zum anderen erscheinen ebenfalls Untersuchungen, welche sich dem topographischen Nachweis einer direkten Störung der elektrischen Aktivität durch die nächtlichen interiktalen Entladungen widmen, erfolgsversprechend.

## Literatur- und Quellenverzeichnis

1. Aeschbach D, Cutler AJ, Ronda JM (2008): A role for non-rapid-eye-movement sleep homeostasis in perceptual learning. *Journal of Neuroscience* 28(11): 2766–2772.
2. Aicardi J, Chevrie JJ (1982): Atypical benign partial epilepsy of childhood. *Developmental Medicine & Child Neurology* 24(4): 281-292.
3. Aicardi J (2000): Atypical semiology of rolandic epilepsy in some related syndromes. *Epileptic Disorders* 2(Suppl. 1): 5-9.
4. Aldenkamp PA, Arends J (2004): Effects of epileptiform EEG discharges on cognitive function: Is the concept of “transient cognitive impairment” still valid? *Epilepsy & Behavior* 5(Suppl. 1): S25-S34.
5. Aricò D, Drago V, Foster PS, Heilman KM, Williamson J, Ferri R (2010): Effects of NREM sleep instability on cognitive processing. *Sleep Medicine* 11(8): 791-798.
6. Aserinsky E, Kleitman N (1953): Regularly occurring periods of eye motility, and concomitant phenomena, during sleep. *Science* 118(3062): 273-274.
7. Axmacher N, Mormann F, Fernández G, Elger CE, Fell J (2006): Memory formation by neuronal synchronization. *Brain Research Reviews* 52(1): 170-182.
8. Baglietto MG, Battaglia FM, Nobili L, Tortorelli S, De Negri E, Calevo MG, Veneselli E, De Negri M (2001): Neuropsychological disorders related to interictal epileptic discharges during sleep in benign epilepsy of childhood with centrotemporal or rolandic spikes. *Developmental Medicine & Child Neurology* 43(6): 407-412.
9. Backhaus J, Born J, Hoeckesfeld R, Fokuhl S, Hohagen F, Junghanns K (2007): Midlife decline in declarative memory consolidation is correlated with a decline in slow wave sleep. *Learning & Memory* 14(4): 336-341.
10. Bali B, Kull LL, Strug LJ, Clarke T, Murphy PL, Akman CI, Greenberg DA, Pal DK (2007): Autosomal dominant inheritance of centrotemporal sharp waves in rolandic epilepsy families. *Epilepsia* 48(12): 2266–2272.
11. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, Engel J, French J, Glauser TA, Mathern GW, Moshé SL, Nordli D, Plouin P, Scheffer IE (2010): Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009. *Epilepsia* 51(4): 676-685.
12. Binnie CD (2003): Cognitive impairment during epileptiform discharges: Is it ever justifiable to treat the EEG? *The Lancet Neurology* 2(12): 725-730.

13. Bleecker ML, Bolla-Wilson K, Agnew J, Meyers DA (1988): Age-related sex differences in verbal memory. *Journal of Clinical Psychology* 44(3): 403-411.
14. Blom S, Brorson LO (1966): Central spikes or sharp waves (rolandic spikes) in children's EEG and their clinical significance. *Acta Pædiatrica Scandinavica* 55(4): 385-393.
15. Blom S, Heijbel (1975): Benign epilepsy of children with centro-temporal EEG foci: Discharge rate during sleep. *Epilepsia* 16(1): 133-140.
16. Borbély AA. (1982). A two process model of sleep regulation. *Human Neurobiology* 1(3): 195-204.
17. Bouma PA, Bovenkerk AC, Westendorp RGJ, Brouwer OF (1997): The course of benign partial epilepsy of childhood with centrotemporal spikes: A meta-analysis. *Neurology* 48(2): 430-437.
18. Brandl U (2002) Aktuelle medikamentöse Behandlungsstrategien bei Epilepsien im Kindes- und Jugendalter. *Neuropädiatrie in Klinik und Praxis* 1(1): 12-19.
19. Bruni O, Novelli L, Luchetti Am Zarowski M, Meloni M, Cecili M, VillaMP, Ferri R (2010): Reduced NREM sleep instability in benign childhood epilepsy with centro-temporal spikes. *Clinical Neurophysiology* 121(5): 665-671.
20. Bureau M (1995): 'Continuous spikes and waves during slow sleep' (CSWS): Definition of the syndrome. In: Beaumanoir A, Deonna TW, Bureau M, Mira L, Tassinari CA (Hrsg.): *Continuous Spikes and Waves During Slow Sleep/Electrical Status Epilepticus During Slow Sleep: Acquired Epileptic Aphasia and Related Conditions*. John Libbey, London: 17-26.
21. Chan S, Baldeweg T, Cross JH (2011): A role for sleep disruption in cognitive impairment in children with epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 20(3): 435-440.
22. Clarke T, Strug LJ, Murphy PL, Bali B, Carvalho J, Foster S, Tremont G, Gagnon BR, Dorta N, Pal DK (2007): High risk of reading disability and speech sound disorder in rolandic epilepsy families: case-control study. *Epilepsia* 48(12): 2258-2265.
23. Croona C, Kihlgren M, Lundberg S, Eeg-Olofsson O, Eeg-Olofsson KE (1999): Neuropsychological findings in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Developmental Medicine & Child Neurology* 41(12): 813-818.
24. Dalla Bernardina, Colamaria V, Capovilla G, Bondavalli S (1984): Sleep and benign partial epilepsies of childhood. In: Degen R, Niedermeyer E: *Epilepsy, Sleep and Sleep Deprivation*. Elsevier, Amsterdam, New York, Oxford: 119-136.

25. Dalla Bernardina B, Sgrò V, Fejerman N (2005): Epilepsy with centro-temporal spikes and related syndromes. In: Roger J, Bureau M, Dravet Ch, Genton P, Tassinari CA, Wolf P: Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence. 4. Aufl. John Libbey Eurotext, Montrouge: 203-225.
26. Deonna TW (1991): Acquired epileptiform aphasia in children (Landau-Kleffner syndrome). Journal of Clinical Neurophysiology 8(3): 288-298.
27. Deonna TW, Zesiger P, Davidoff V, Maeder M, Mayor C, Roulet E (2000): Benign partial epilepsy of childhood: A longitudinal neuropsychological and EEG study of cognitive function. Developmental Medicine & Child Neurology 42(9): 595-603.
28. Diekelmann S, Born J (2010): The memory function of sleep. Nature Reviews Neuroscience 11(2): 114-126.
29. Dooze H, Baier WK (1989): Benign partial epilepsy and related conditions: Multifactorial pathogenesis with hereditary impairment of brain maturation. European Journal of Pediatrics 149(3): 152-158.
30. Dooze H, Neubauer B, Carlsson G (1996): Children with benign focal sharp waves in the EEG - Developmental disorders and epilepsy. Neuropediatrics 27(5): 227-241.
31. Dooze H, Brigger-Heuer B, Neubauer B (1997): Children with focal sharp waves: Clinical and genetic aspects. Epilepsia 38(7): 788-796.
32. Dooze H (2005): Idiopathische Partialepilepsien und verwandte Krankheitsbilder – multifaktorielle Pathogenese mit hereditärer zerebraler Maturationsstörung. Epileptologie 22(2): 54 – 59.
33. Ebbinghaus H (1885): Über das Gedächtnis. Duncker und Humblot, Leipzig.
34. Ellenbogen JM, Hulbert JC, Stickgold R, Dinges DF, Thompson-Schill SL (2006): Interfering with theories of sleep and memory: Sleep, declarative memory, and associative interference. Current Biology 16(13): 1290-1294.
35. Fejerman N, Caraballo R, Tenenbaum SN (2000): Atypical evolutions of benign localization-related epilepsies in children: Are they predictable? Epilepsia 41(4): 380-390.
36. Fenn KM, Nusbaum HC, Margoliash D (2003): Consolidation during sleep of perceptual learning of spoken language. Nature 425(6958): 614-616.
37. Fernández-Torre JL, Otero B (2004): Epileptic negative myoclonus in a case of atypical benign partial epilepsy of childhood: A detailed video-polygraphic study. Seizure 13(4): 226-234.



38. Ferrara M, Iaria G, De Gennaro L, Guariglia C, Curcio G, Tempesta D, Bertini M (2006): The role of sleep in the consolidation of route learning in humans: A behavioural study. *Brain Research Bulletin* 71(1-3): 4-9.
39. Ferrillo F, Beelke M, Nobili L (2000): Sleep EEG synchronization mechanisms and activation of interictal epileptic spikes. *Clinical Neurophysiology* 111(Suppl. 2): S65-S73.
40. Fleissner G (1996): Rhythmizität, zirkadiane Rhythmik und Schlaf. In: Dudel J, Menzel R, Schmidt RF (Hrsg.): *Neurowissenschaft*. Springer Verlag, Berlin: 519-537.
41. Fogel SM, Smith CT, Cote KA (2007): Dissociable learning-dependent changes in REM and non-REM sleep in declarative and procedural memory systems. *Behavioural Brain Research* 180(1): 48-61.
42. Fonseca LC, Tedrus GMAS, de Oliveira EDP, Ximenes VL (2009): Benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes: Word and pseudoword discrimination. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria* 67(2B): 450-456.
43. Gais S, Albouy G, Boly M, Dang-Vu TT, Darsaud A, Desseilles M, Rauchs G, Schabus M, Sterpenich V, Vandewalle G, Maquet P, Peigneux P (2007): Sleep transforms the cerebral trace of declarative memories. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 104(47): 18778-18783.
44. Gibbs E, Lorimer F, Gibbs F (Hrsg.) (1950): *Atlas of electroencephalography*. Vol. 1, Methodology and controls. 2nd ed. Cambridge, Addison-Wesley Publishing Company.
45. Giuditta A, Ambrosini MV, Montagnese P, Mandile P, Cotugno M, Grassi Zucconi G, Vescia S (1995): The sequential hypothesis of the function of sleep. *Behavioural Brain Research* 69(1-2): 157-166.
46. Gobbi G, Boni A, Filippini M (2006): The spectrum of idiopathic rolandic epilepsy syndromes and idiopathic occipital epilepsies: From the benign to the disabling. *Epilepsia* 47(Suppl.2), 62-66.
47. Göder R, Scharffetter F, Aldenhoff JB, Fritzer G (2007): Visual declarative memory is associated with non-rapid eye movement sleep and sleep cycles in patients with chronic non-restorative sleep. *Sleep Medicine* 8(5): 503-508.
48. Gómez RL, Bootzin RR, Nadel L (2006): Naps promote abstraction in language-learning infants. *Psychological Science* 17(8): 670-674.
49. Graves EA (1936): The effect of sleep upon retention. *Journal of Experimental Psychology* 19(3): 316-322.
50. Guber T (2011): *Gedächtnis (Basiswissen Psychologie)*. VS-Verlag, Wiesbaden.

51. Gross-Selbeck G (1995): Treatment of "benign" partial epilepsies of childhood, including atypical forms. *Neuropediatrics* 26(1): 45-50.
52. Gross-Selbeck G (2001): Derzeitige Behandlungsstrategien bei Anfällen und Epilepsien im Kindesalter. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 149(11): 1174-1179.
53. Gross-Selbeck G (2004): Die idiopathischen fokalen ("benignen") Epilepsien des Kindesalters. In: Fröscher W, Vassella F, Hufnagel A: *Die Epilepsien: Grundlagen, Klinik, Behandlung*. Schattauer, Stuttgart: 122-133.
54. Gross-Selbeck G, Wegener A, Benkel-Herrenbrück I, Schmitz N (2004): Das EEG bei den Idiopathischen fokalen Epilepsien – wann behandeln? *Zeitschrift für Epileptologie* 17(2): 90-102.
55. Hahn A (2000): Atypical benign partial epilepsy or Pseudo-Lennox syndrome. *Epileptic Disorders* 2(Suppl. 1): 11-17.
56. Hahn A, Pistohl J, Neubauer BA, Stephani U (2001): Atypical "benign" partial epilepsy or Pseudo-Lennox syndrome. Part I: Symptomatology and long-term prognosis. *Neuropediatrics* 32(1): 1-8.
57. Helmstaedter C, Lendt M, Lux S (2001): *Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest*. Beltz Test GmbH, Göttingen.
58. Heijbel J, Blom S, Rasmuson M (1975): Benign epilepsy of childhood with centrotemporal EEG foci: A genetic study. *Epilepsia* 16(2): 285-293.
59. Hermann BP, Seidenberg M, Schoenfeld J, Peterson J, Leveroni C, Wyler AR (1996): Empirical techniques for determining the reliability, magnitude, and pattern of neuropsychological change after epilepsy surgery. *Epilepsia* 37(10): 942-950.
60. Hirsch JC, Fourment A, Marc ME (1983) Sleep-related variations of membrane potential in the lateral geniculate body relay neurons of the cat. *Brain Research* 259(2): 308-312.
61. Hirsch E, Marescaux C, Maquet P, Metz-Lutz MN, Kiesmann M, Salmon E, Franck G, Kurtz D (1990): Landau-Kleffner syndrome: A clinical and EEG study of five cases. *Epilepsia* 31(6): 756-767.
62. Hobson JA, McCarley RW (1977): The brain as a dream generator: An activation-synthesis hypothesis of dream process. *American Journal of Psychology* 134(12): 1335-1348.
63. Holmes GL, Lenck-Santini P-P (2006): Role of interictal epileptiform abnormalities in cognitive impairment. *Epilepsy & Behavior* 8(3): 504-515.

64. Holtmann M, Becker K, Kentner-Figura B, Schmidt MH (2003): Increased frequency of rolandic spikes in ADHD children. *Epilepsia* 44(9): 1241-1244.
65. Hommet C, Billard C, Motte J, du Passage G, Perrier D, Gillet P, Prunier C, de Toffol B, Autret A (2001): Cognitive function in adolescents and young adults in complete remission from benign childhood epilepsy with centro-temporal spikes. *Epileptic Disorders* 3(4): 207-216.
66. Huber R, Ghilardi MF, Massimini M, Tononi G (2004): Local sleep and learning. *Nature* 430(6995): 78-81.
67. Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson A, Quan SF for the American Academy of Sleep Medicine (2007). *The AASM Manual for the scoring of sleep and associated events: Rules, terminology and technical specifications*. American academy of sleep medicine, Westchester.
68. International Federation of Societies for Electroencephalography and Clinical Neurophysiology (1974): A glossary of terms most commonly used by clinical electroencephalographers. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 37(5): 538-548.
69. Jenkins JG, Dallenbach KM (1924): Obliviscence during sleep and waking. *The American Journal of Psychology* 35(4): 605-612.
70. Kasteleijn-Nolst Trenité DGA, Siebelink BM, Berends SG, van Strien JW, Meinardi H (1990): Lateralized effects of subclinical epileptiform EEG discharges on scholastic performance in children. *Epilepsia* 31(6): 740-746.
71. Kavros PM, Clarke T, Strug LJ, Halperin JM, Dorta N, Pal DK (2008): Attention impairment in rolandic epilepsy: Systematic review. *Epilepsia* 49(9): 1570-1580.
72. Kothare SV, Kaleyias J (2010): Sleep and epilepsy in children and adolescents. *Sleep Medicine* 11(7): 674-685.
73. Lagae L (2009): Rational treatment options with AEDs and ketogenic diet in Landau-Kleffner syndrome: Still waiting after all these years. *Epilepsia* 50(Suppl. 7): 59-62.
74. Landau WM, Kleffner FR (1957): Syndrome of acquired aphasia with convulsive disorder in children. *Neurology* 7(8): 523-531.
75. Lerman P, Kivity-Ephraim S (1981): Focal epileptic EEG discharges in children not suffering from clinical epilepsy: Etiology, clinical significance, and management. *Epilepsia* 22(5): 551-558.
76. Lombroso CT (1967): Sylvian seizures and midtemporal spike foci in children. *Archives of Neurology* 17(1): 52-59.

77. Loomis A, Harvey E, Hobart G (1937): Cerebral states during sleep, as studied by human brain potentials. *Journal of Experimental Psychology* 21(2): 127-144.
78. Marshall I, Born J (2007): The contribution of sleep to hippocampus-dependent memory consolidation. *TRENDS in Cognitive Sciences* 11(10): 442-450.
79. Mantovani JF, Landau WM (1980): Acquired aphasia with convulsive disorder. *Neurology* 30(5): 524-529.
80. Maquet P, Laureys S, Peigneux P, Fuchs S, Petiau C, Phillips C, Aerts J, Del Fiore G, Degueldre C, Meulemans T, Luxen A, Franck G, Van Der Linden M, Smith C, Cleeremans A (2000): Experience-dependent changes in cerebral activation during human REM sleep. *Nature Neuroscience* 3(8): 831-836.
81. Maquet P (2001): The role of sleep in learning and memory. *Science* 294(5544): 1048-1052.
82. Mascetti L, Foret A, Bonjean M, Matarazzo L, Dang-Vu T, Maquet P (2009): Some facts about sleep relevant for Landau-Kleffner syndrome. *Epilepsia* 50(Suppl.7): 43-46.
83. Massa R, de Saint-Martin A, Hirsch E, Marescaux C, Motte J, Seegmuller C, Kleitz C, Metz-Lutz M-N (2000): Landau-Kleffner syndrome: Sleep EEG characteristics at onset. *Clinical Neurophysiology* 111(Suppl. 2): 87-93.
84. McGaugh JL (1966): Time-dependent processes in memory storage. *Science* 153(3742): 1351-1358.
85. Méndez M, Radtke RA (2001): Interactions between sleep and epilepsy. *Journal of Clinical Neurophysiology* 18(2): 106-127.
86. Metz-Lutz M-N, Kleitz C, de Saint Martin A, Massa R, Hirsch E, Marescaux C (1999): Cognitive development in benign focal epilepsies of childhood. *Developmental Neuroscience* 21(3-5): 182-190.
87. Miller EK (2000): The prefrontal cortex and cognitive control. *Nature Reviews Neuroscience* 1(1): 59-65.
88. Monjauze C, Tuller L, Hommet C, Barthez M-A, Khomsi A (2005): Language in benign childhood epilepsy with centro-temporal spikes abbreviated form: Rolandic epilepsy and language. *Brain and Language* 92(3): 300-308.
89. Moore SD, Barr DS, Wilson WA (1993): Seizure-like activity interrupts LTP in vitro. *Neuroscience Letters* 163(1): 117-119.
90. Müller GE, Pilzecker A (1900): Experimentelle Beiträge zur Lehre vom Gedächtnis. *Zeitschrift für Psychologie* Ergänzungsband 1: 1-300.

91. Neubauer BA, Fiedler B, Himmelein B, Kiimpfer F, LaSkier U, Schwabe G, Spanier I, Tams D, Bretscher C, Moldenhauer K, Kurlemann G, Weise S, Tedroff K, Eeg-Olofsson O, Wadelius C, Stephani U (1998): Centrottemporal spikes in families with rolandic epilepsy - linkage to chromosome 15q14. *Neurology* 51(6): 1608-1612.
92. Nicolai J, van der Linden I, Arends JBAM, van Mil SGM, Weber JW, Vles JSH, Aldenkamp AP (2007): EEG characteristics related to educational impairments in children with benign childhood epilepsy with centrottemporal spikes. *Epilepsia* 48(11): 2093-2100.
93. Nishiura N, Miyazaki T (1976): Clinico-electroencephalographical study of focal epilepsy with special reference to "benign epilepsy of children with centro-temporal EEG foci" and its age dependency. *Folia Psychiatrica et Neurological. Japonica* 30(3): 253-261.
94. Nobili L, Ferrillo F, Baglietto MG, Beelke M, De Carli F, De Negri E, Schiavi G, Rosadini G, De Negri M (1999): Relationship of sleep interictal epileptiform discharges to sigma activity (12-16Hz) in benign epilepsy of childhood with rolandic spikes. *Clinical Neurophysiology* 110(1): 39-46.
95. Northcott E, Connolly AM, Berroya A, Sabaz M, McIntyre J, Christie J, Taylor A, Batchelor J, Bleasel AF, Lawson JA, Bye AME (2005): The neuropsychological and language profile of children with benign rolandic epilepsy. *Epilepsia* 46(6): 924-930.
96. Panayiotopoulos CP (1999): *Benign Childhood Partial Seizures and Related Epileptic Syndromes (Current problems in epilepsy series; 15)*. John Libbey, London et al.
97. Parisi P, Bruni O, Villa MP, Verrotti A, Miano S, Luchetti A, Curatolo P (2010): The relationship between sleep and epilepsy: The effect on cognitive functioning in children. *Developmental Medicine & Child Neurology* 52(9): 805-810.
98. Peigneux P, Laureys S, Fuchs S, Collette F, Perrin F, Reggers J, Phillips C, Degueldre C, Del Fiore G, Aerts J, Luxen A, Maquet P (2004): Are spatial memories strengthened in the human hippocampus during slow wave sleep? *Neuron* 44(3): 535-545.
99. Picard A, Heraut FC, Bouskraoui M, Lemoine M, Lacert P, Delattre J (1998): Sleep EEG and developmental dysphasia. *Developmental Medicine & Child Neurology* 40(9): 595-599.
100. Piccinelli P, Borgatti R, Aldini A, Bindelli D, Ferri M, Perna S, Pitillo G, Termine C, Zamboni F, Balottin U (2008): Academic performance in children with rolandic epilepsy. *Developmental Medicine & Child Neurology* 50(5): 353-356.
101. Piccirilli M, D'Alessandro P, Sciarra T, Cantoni C, Dioguardi MS, Giuglietti M, Ibba A, Tiaci C. (1994): Attention problems in epilepsy: Possible significance of the epileptogenic focus. *Epilepsia* 35(5): 1091-1096.

102. Pinton F, Ducot B, Motte J, Arbuès A-S, Barondiot C, Barthez M-A, Chaix Y, Cheminal R, Livet M-O, Penniello M-J, Peudenier S, de Saint-Martin A, Billard C (2006): Cognitive functions in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes (BECTS). *Epileptic Disorders* 8(1): 11-23.
103. Plihal W, Born J (1997): Effects of early and late nocturnal sleep on declarative and procedural memory. *Journal of Cognitive Neuroscience* 9(4): 534-547.
104. Plihal W, Born J (1999): Effects of early and late nocturnal sleep on priming and spatial memory. *Psychophysiology* 36(5): 571-582.
105. Praline J, Hommet C, Barthez M-A, Brault F, Perrier D, Du Passage G, Lucas B, Bonnard J, Billard C, De Toffol B, Autret A (2003): Long-term neuropsychological follow-up and nosological considerations in five patients with continuous spikes and waves during slow sleep. *Epilepsia* 44(11): 1434-1440.
106. Query WT, Megran J (1983): Age-related norms for AVLT in a male patient population. *Journal of Clinical Psychology* 39(1): 136-168.
107. Rechtschaffen A, Kales A (Hrsg) (1968): *A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects*. Public Health Service, US Government Printing Office, Washington.
108. Ricken G, Fritz A, Schuck KD, Preuß U (2007): HAVIWA-III: *Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Kinder im Vorschulalter - III. Manual zur Durchführung und Auswertung*. Hans-Huber, Hogrefe-AG, Bern.
109. Rossi PG, Parmeggiani A, Posar A, Scaduto MC, Chiodo S, Vatti G (1999): Landau-Kleffner syndrome (LKS): Long-term follow-up and links with electrical status epilepticus during sleep (ESES). *Brain & Development* 21(2): 90-98.
110. Rousselle C, Revol M (1995): Relations between cognitive functions and continuous spikes and waves during slow sleep. In: Beaumanoir A, Deonna TW, Bureau M, Mira L, Tassinari CA (Hrsg): *Continuous Spikes and Waves During Slow Sleep/Electrical Status Epilepticus During Slow Sleep: Acquired Epileptic Aphasia and Related Conditions*. John Libbey, London: 123-133.
111. Rudolf G, Valenti MP, Hirsch E, Szepetowski P (2009): From rolandic epilepsy to continuous spike-and-waves during sleep and Landau-Kleffner syndromes: Insights into possible genetic factors. *Epilepsia* 50(Suppl. 7): 25-28.
112. Sawrie SM, Chelune GJ, Naugle RI, Lüders HO (1996): Empirical methods for assessing meaningful neuropsychological change following epilepsy surgery. *Journal of the International Neuropsychological Society* 2(6): 556-564.

113. Scabar A, Devescovi R, Blason L, Bravar L, Carrozzi M (2006): Comorbidity of DCD and SLI: Significance of epileptiform activity during sleep. *Child: Care, Health and Development* 32(6): 733-739.
114. Schendan HE, Searl MM, Melrose RJ, Stern CE (2003): An FMRI study of the role of the medial temporal lobe in implicit and explicit sequence learning. *Neuron* 37(6): 1013-1025.
115. Schweisthal B (1997): Die Leistungen von 7- bis 15-jährigen Kindern im Verbalen Lern- und Merkfähigkeits-Test (VLMT). *Zeitschrift für Neuropsychologie*. 8(2): 129-136.
116. Shewmon DA, Erwin RJ (1988): The effect of focal interictal spikes on perception and reaction-time: I. General considerations. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 69(4): 319-337.
117. Silber MH, Ancoli-Israel S, Bonnet MH, Chokroverty S, Grigg-Damberger MM, Hirshkowitz M, Kapen S, Keenan SA, Kryger MH, Penzel T, Pressman MR, Iber C (2007): The visual scoring of sleep in adults. *Journal of Clinical Sleep Medicine* 3(2): 121-131.
118. Smith C (1985): Sleep states and learning: A review of the animal literature. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 9(2): 157-168.
119. Smith C (1995): Sleep states and memory processes. *Behavioural Brain Research* 69(1-2): 137-145.
120. Soprano AM, Garcia EF, Caraballo R, Fejerman N (1994): acquired epileptic aphasia: neuropsychologic follow-up of 12 patients. *Pediatric Neurology* 11(3): 230-235.
121. Squire LR, Zola-Morgan S (1991): The medial temporal lobe memory system. *Science* 253(5026): 1380-1386.
122. Squire LR (1992): Memory and the hippocampus: A synthesis from findings with rats, monkeys, and humans. *Psychological Review* 99(2): 195-231.
123. Squire LT (1994): Declarative and nondeclarative memory: Multiple brain systems supporting learning and memory. In: Schacter DL, Tulving E (Hersg.): *Memory Systems*. MIT Press, Cambridge, Massachusetts: 203-222.
124. Squire LR, Clarke RF, Bayley PJ (2004): Medial temporal lobe function and memory. In: Gazzaniga MS (Hersg.): *The cognitive neurosciences*. 3. Ed. MIT Press, Cambridge: 691-708.
125. Staden U, Isaacs E, Boyd SG, Brandl U, Neville BGR (1998): Language Dysfunction in children with rolandic epilepsy. *Neuropediatrics* 29(5): 242-248.

126. Steriade M (2000): Corticothalamic resonance, states of vigilance and mentation. *Neuroscience* 101(2): 243-276.
127. Steriade M, Timofeev I, Grenier F (2001): Natural waking and sleep states: A view from inside neocortical neurons. *Journal of Neurophysiology* 85(5): 1969-1985.
128. Stickgold R, James L, Hobson JA (2000): Visual discrimination learning requires sleep after training. *Nature Neuroscience* 3(12): 1237-1238.
129. Strug LJ, Clarke T, Chiang T, Chien M, Baskurt Z, Li W, Dorfman R, Bali B, Wirrell E, Kugler SL, Mandelbaum DE, Wolf SM, McGoldrick P, Hardison H, Novotny EJ, Ju J, Greenberg DA, Russo JJ, Pal DK (2009): Centrottemporal sharp wave EEG trait in rolandic epilepsy maps to Elongator Protein Complex 4 (ELP4). *European Journal of Human Genetics* 17(9): 1171-1181.
130. Tassinari CA, Rubboli G, Volpi L, Meletti S, d'Orsi G, Franca M, Sabetta AR, Riguzzi P, Gardella E, Zaniboni A, Michelucci R (2000): Encephalopathy with electrical status epilepticus during slow sleep or ESES syndrome including the acquired aphasia. *Clinical Neurophysiology* 111( Suppl.2): S94-S102.
131. Tassinari CA, Rubboli G, Volpi L, Billard C, Bureau M. (2005): Electrical status epilepticus during slow sleep (ESES or CSWS) including acquired epileptic aphasia (Landau-Kleffner syndrome). In: Roger J, Bureau M, Dravet Ch, Genton P, Tassinari CA, Wolf P (Hrsg.): *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. 4. Aufl. John Libbey Eurotext, Montrouge et al.: 295-315.
132. Tassinari CA, Cantalupo G, Rios-Pohl L, Della Giustina E, Rubboli G (2009): Encephalopathy with status epilepticus during slow sleep: "The Penelope syndrome". *Epilepsia* 50(Suppl.7): 4-8.
133. Terzano MG, Parrino L, Sherieri A, Chervin R, Chokroverty S, Guilleminault C, Hirshkowitz M, Mahowald M, Moldofsky H, Rosa A, Thomas R, Walters A (1999): Atlas, rules and recording techniques for the scoring of cyclic alternating pattern (CAP) in human sleep. *Sleep Medicine* 2(6): 537-553.
134. Timofeev I, Grenier F, Steriade M (2001): Disfacilitation and active inhibition in the neocortex during the natural sleep-wake cycle: An intracellular study. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 98(4): 1924-1929.
135. Tononi G, Cirelli C (2006): Sleep function and synaptic homeostasis. *Sleep Medicine Reviews* 10(1): 49-62.
136. Tremmel L, Holtmann M, Schmidt MH, Brandl U (2006): Beeinträchtigen subklinische epileptische Entladungen wirklich das Kurzzeitgedächtnis von Kindern? *Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie* 34(2): 139-148.



137. Tulving E (1972). Episodic and semantic memory. In: Tulving E, Donaldson W: *Organization of memory* Academic Press, New York: 381-403.
138. Vadlamudi L, Kjeldsen MJ, Corey LA, Solaas MH, Friis ML, Pellock JM, Nakken KO, Milne RL, Scheffer IE, Harvey AS, Hopper JL, Berkovic SF (2006): Analyzing the etiology of benign rolandic epilepsy: A multicenter twin collaboration. *Epilepsia* 47(3): 550–555.
139. Vegiotti P, Termine C, Granocchio E, Bova S, Papalia G, Lanzi G (2002): Long-term neuropsychological follow-up and nosological considerations in five patients with continuous spikes and waves during slow sleep. *Epileptic Disorders* 4(4): 243-249.
140. Völkl-Kernstock S, Bauch-Prater S, Ponocny-Seliger E, Feucht M (2009): Speech and school performance in children with benign partial epilepsy with centro-temporal spikes (BCECTS). *Seizure* 18(5): 320-326.
141. Vyazovskiy VV, Cirelli C, Pfister-Genskow M, Faraguna U, Tononi G (2008): Molecular and electrophysiological evidence for net synaptic potentiation in wake and depression in sleep. *Nature Neuroscience* 11(2): 200-208.
142. Walker MP, Brakefield T, Morgan A, Hobson JA, Stickgold R (2002): Practice with sleep makes perfect: Sleep-dependent motor skill learning. *Neuron* 35(1): 205-211.
143. Weglage J, Demsky A, Pietsch M, Kurlermann G (1997): Neuropsychological, intellectual and behavioral findings in patients with centrotemporal spikes with and without seizures. *Developmental Medicine & Child Neurology* 39(10): 646-651.
144. Wilhelm I, Diekelmann S, Born J (2008): Sleep in children improves memory performance on declarative but not procedural tasks. *Learning & Memory* 15(5): 373-377.
145. Wolff M, Weiskopf N, Serra E, Preissl H, Birbaumer N, Kraegeloh-Mann I (2005): Benign partial epilepsy in childhood: Selective cognitive deficits are related to the location of focal spikes determined by combined EEG/MEG. *Epilepsia* 46(10): 1661-1667.
146. Yoshinaga H, Amano R, Oka E, Ohtahara S (1992): Dipole tracing in childhood epilepsy with special reference to rolandic epilepsy. *Brain Topography* 4(3): 193-199.

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: EEG-Beispiel aus Schlafstadium 2 .....	S.4
Abbildung 2: Übersicht der verschiedenen Gedächtnisformen .....	S.22
Abbildung 3: Übersicht über das Studiendesign .....	S.33
Abbildung 4: Auszüge der Karten des VAT aus der Original- und Parallelform .....	S.44
Abbildung 5: Detaillierter Ablauf der Studie .....	S.46
Abbildung 6: Schrittweises Vorgehen bei der statistischen Analyse .....	S.47
Abbildung 7: Altersverteilung in den beiden Gruppen .....	S.49
Abbildung 8: Intervalllänge in Nacht- und Tagtestung .....	S.51
Abbildung 9: VLMT: Intraindividueller Vergleich der Abrufleistung nach Interferenz (Dg7), der Wiedererkennungsleistung (DgW) und der korrigierten Wiedererkennungsleistung (DgW-FPI) in der Probandengruppe .....	S.55
Abbildung 10: VLMT: Intraindividueller Vergleich im VLMT des Verlustes nach Interferenz (Dg5-Dg7) und der verschiedenen Fehlerwerte in der Probandengruppe .....	S.56
Abbildung 11: VLMT: Intraindividueller Vergleich der Abrufleistung nach Interferenz (Dg7), der Wiedererkennungsleistung (DgW) und der korrigierten Wiedererkennungsleistung (DgW-FPI) in der Patientengruppe .....	S.57
Abbildung 12: VLMT: Intraindividueller Vergleich des Verlustes nach Interferenz (Dg5-Dg7) und der verschiedenen Fehlerwerte in der Patientengruppe .....	S.58
Abbildung 13: VLMT: Vergleich des intraindividuellen Unterschieds in Abrufleistung nach Interferenz (Dg7), Verlust nach Interferenz (Dg5-Dg7) und korrigierter Wieder-erkennungsleistung (DgW-FPI) zwischen Patienten und Probanden .....	S.60
Abbildung 14: VAT: Intraindividueller Vergleich der Abrufleistung nach Interferenz (Dg7) in der Probandengruppe .....	S.65
Abbildung 15: VAT: Intraindividueller Vergleich des Verlustes nach Interferenz (Dg5-Dg7) und der verschiedenen Fehlerwerte in der Probandengruppe .....	S.66
Abbildung 16: VAT: Intraindividueller Vergleich der Abrufleistung nach Interferenz (Dg7) in der Patientengruppe .....	S.66
Abbildung 17: VAT: Intraindividueller Vergleich des Verlustes nach Interferenz (Dg5-Dg7) und der verschiedenen Fehlerwerte in der Patientengruppe .....	S.67
Abbildung 18: VAT: Vergleich des intraindividuellen Unterschieds in Abrufleistung nach Interferenz (Dg7) und Verlust nach Interferenz (Dg5-Dg7) zwischen Patienten und Probanden .....	S.68
Abbildung 19: Vergleich der Intervalllänge zwischen Probanden und Patienten in der Nacht- und Tagtestung .....	S.72

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht über die Schlafstadien entsprechend des Manual der AASM.....	S.20
Tabelle 2: EEG-Befunde und kognitive Störungen der Patienten.....	S.36
Tabelle 3: EEG-Befunde und allgemeine Diagnosen der Probanden.....	S.38
Tabelle 4: Statistisch untersuchte Parameter des VLMT.....	S.42
Tabelle 5: Statistisch untersuchte Parameter des VAT.....	S.45
Tabelle 6: Mittleres Alter der Patienten und Probanden nach Geschlechtern getrennt.....	S.49
Tabelle 7: Verteilung von Mädchen und Jungen in den zwei Gruppen.....	S.50
Tabelle 8: Uhrzeiten und Abstände der einzelnen Sitzungen.....	S.50
Tabelle 9: VLMT: Ergebnisse der Patienten und Probanden in der Nachttestung.....	S.53
Tabelle 10: VLMT: Ergebnisse der Probanden und Patienten in der Tagtestung.....	S.54
Tabelle 11: VLMT: Ergebnisse für die verschiedenen Fehlerparameter und Wiedererkennungsleistung mit den p-Werten.....	S.61
Tabelle12: VAT: Ergebnisse der Patienten und Probanden in der Nachttestung.....	S.63
Tabelle13: VAT: Ergebnisse der Patienten und Probanden in der Tagtestung.....	S.64
Tabelle14: VAT: Ergebnisse für die verschiedenen Fehlerparameter mit den p-Werten.....	S.69
Tabelle15: Lokalisation der Sharp waves in der Patientengruppe.....	S.86

## Anhang

## A) Einverständniserklärung



Universitätsklinikum Jena Postfach 07740 Jena

## Universitätsklinikum Jena

## Klinik für Kinder- und Jugendmedizin

Zertifiziert nach DIN EN ISO 9001

Geschäftsführender Direktor  
Univ.-Prof. Dr. F. ZintlKochstraße 2  
D-07745 JenaAbt. Allgemeine Pädiatrie, Hämatologie,  
Onkologie und Immunologie  
Direktor: Prof. Dr. F. ZintlTel.: 0 36 41 - 93 82 70/Fax: -4 70  
Felix.Zintl@med.uni-jena.dePädiatrische Stoffwechselerkrankungen  
und Endokrinologie: OA Dr. C. Völser

Tel.: 0 36 41 - 93 83 23/Fax: -3 69

Klinische Genetik/Stoffwechselzentrum  
Thüringen: Dr. C. Haase

Tel.: 0 36 41 - 93 84 27/Fax: -2 05

Nephrologie: Prof. Dr. J. Misselwitz

Tel.: 0 36 41 - 93 82 13/Fax: -3 66

Kardiologie: OA Dr. B. Hennig

Tel.: 0 36 41 - 93 84 17/Fax: -1 10

Pneumologie/Allergologie:

Tel.: 0 36 41 - 93 84 25/Fax: -3 14

Mukoviszidosezentrum: OA Dr. J. Mainz

Poliklinik: Dr. I. Grünher

Tel.: 0 36 41 - 93 82 11/Fax: -1 10

Abt. Neonatologie und

Tel.: 0 36 41 - 93 82 41/Fax: -0 75

Pädiatrische Intensivmedizin

Tel.: 0 36 41 - 93 82 91/Fax: -2 30

mit zertifiziertem Päd. Schlaflabor

Axel.Huebner@med.uni-jena.de

Komm. Direktor: PD Dr. A. Hübler

Abt. Neuropädiatrie

Tel.: 0 36 41 - 93 84 15/Fax: -0 73

mit Sozialpädiatrischem Zentrum

Tel.: 0 36 41 - 93 82 63/Fax: -3 71

Direktor: Prof. Dr. U. Brandt

Ulrich.Brandt@med.uni-jena.de

## Einverständniserklärung

## Störung der nächtlichen Lernkonsolidierung als möglicher Mechanismus von Lern- und Leistungsdefiziten bei Kindern mit schlafaktiven Sharp Wave Foci im Elektroencephalogramm

Hiermit erkläre ich mich (wir uns) einverstanden, dass mein (unser) Kind

an der oben bezeichneten Studie und dazu zweimal an der Bearbeitung einiger Testaufgaben teilnimmt. Ich habe die Elterninformation zu dieser Studie erhalten und gelesen, eventuelle zusätzliche Fragen wurden beantwortet. Die Einwilligung kann jederzeit und ohne Nennung von Gründen zurückgezogen werden, es entstehen dadurch keine Nachteile für die Behandlung.

## Erklärung zum Datenschutz:

Ich erkläre ferner, dass ich mit der anonymisierten Aufzeichnung der Testergebnisse und von wichtigen Patientendaten, deren Speicherung und ihrer wissenschaftlichen Auswertung einverstanden bin.

Jena, den .....

Aufklärender Arzt

Unterschrift (en) d. Sorgeberechtigten

Körperschaft des öffentlichen Rechts und Teilkörperschaft der Friedrich-Schiller-Universität Jena  
Kochstraße 18, D-07743 Jena  
Telefon: 03641 9300, Internet: www.uniklinikum-jena.de

















































Vorstandsversammlung  
Medizinischer Vorstand  
Wissenschaftlicher Vorstand  
Kaufmännischer Vorstand

Prof. Dr. Walter Bauer-Wiethegg  
Prof. Dr. Klaus Hoffken  
Prof. Dr. Heinrich Sauer  
Rudolf Kruse

Bankverbindung  
Streuenummer

Sparkasse Jena  
BLZ: 830 530 30  
Kto.: 221  
16114402970

## B) Bildkarten des VAT

Nachttestung		Tagtestung	
Lernliste	Interferenzliste	Lernliste	Interferenzliste
 Baum	 Baum	 Pilz	 Pilz
 Vogel	 Vogel	 Sonne	 Sonne
 Birne	 Birne	 Banane	 Banane
 Stuhl	 Stuhl	 Tisch	 Tisch
 Blume	 Blume	 Ball	 Ball
 Hund	 Hund	 Elefant	 Elefant
 Tasse	 Tasse	 Tasche	 Tasche
 Buch	 Buch	 Brille	 Brille
 Stift	 Stift	 Schlüssel	 Schlüssel
 Hammer	 Hammer	 Regenschirm	 Regenschirm
 Trompete	 Trompete	 Katze	 Katze
 Schaukelpferd	 Schaukelpferd	 Kamm	 Kamm



Wiedererkennungsliste des VLMT aus der Nachttestung:

Vorhang	Schuh	Garbe	See	Garten
Sonne	Schule	Bleistift	Haus	Warten
Boot	Fenster	Maus	Handtuch	Eltern
Vase	Förster	Wolke	Mut	Pauke
Farbe	Mond	Kaffee	Mauer	Berg
Glocke	Tisch	Locke	Truthahn	Trommel
Ofen	Fisch	Jäger	Vogel	Kinder
Lehrer	Kuchen	Fluss	Bein	Bauer
Kuh	Lamm	Gewehr	Brille	Arm
Hut	Nase	Stille	Schaf	Kirsche

## Testblatt 2: VAT aus der Nachttastung

Name:

Teiln.Nr.:

Datum:

Uhrzeit:

Geb.dat:

Gruppe:

letztes EEG:

Nächtliche, subklin. Sharp Waves:

Teilleistungsstörung:

Visueller Assoziationstest																
	DG 1		DG 2		DG 3		DG 4		DG 5		DG 6		I		DG 7	
Baum-rot	Trompete		Stuhl		Buch		Trompete		Baum		Stuhl		Baum-blau	Vogel		Hund
Vogel-gelb	Hund		Trompete		Tasse		Vogel		Tasse		Baum		Vogel-grün	Stift		Vogel
Birne-blau	Blume		Birne		Stift		Stuhl		Buch		Sch.pferd		Birne-rot	Birne		Birne
Stuhl-grün	Hammer		Vogel		Birne		Hund		Stuhl		Stift		Stuhl-blau	Blume		Stift
Blume-rot	Stift		Baum		Vogel		Buch		Vogel		Buch		Blume-gelb	Stuhl		Tasse
Hund-gelb	Birne		Hund		Stuhl		Baum		Birne		Trompete		Hund-blau	Hund		Blume
Tasse-blau	Baum		Tasse		Hammer		Birne		Stift		Vogel		Tasse-grün	Buch		Baum
Buch-gelb	Stuhl		Blume		Trompete		Sch.pferd		Blume		Birne		Buch-rot	Tasse		Stuhl
Stift-rot	Tasse		Hammer		Sch.pferd		Hammer		Trompete		Hammer		Hammer-gelb	Trompete		Sch.pferd
Hammer-grün	Vogel		Sch.pferd		Baum		Blume		Hund		Hund		Trompete-rot	Hammer		Trompete
Trompete-blau	Sch.pferd		Buch		Hund		Stift		Hammer		Blume		Schaukelpferd-	Sch.pferd		Hammer
Schaukelpferd-grün	Buch		Stift		Blume		Tasse		Sch.pferd		Tasse		gelb	Baum		Buch
Richtige													Richtige			
FP													FP			
Interferenz													Interferenz			
Leistungs-Scores		Σ DG 1-5		DG 5 – DG 6		DG 5 – DG 7										
Fehler-scores		Σ FP		Σ In												



**Uhrzeit:**

**letztes EEG:**

**Teilleistungsstörung:**

VLMT										
	DG 1	DG 2	DG 3	DG 4	DG 5	DG 6		I	DG 7	W
Geige	1						Horn Tür Seil Gericht Kakao Wagen Sterne Baum Mantel Pfarrer Mund Gans Form Land Regen			
Fenster	2									
Lampe	3									
Museum	4									
Tee	5									
Reise	6									
Sonne	7									
Wiese	8									
Treppe	9									
Maurer	10									
Zunge	11									
Tiger	12									
Musik	13									
Stadt	14									
See	15									
	16									
	17									
	18									
Richtige							Richtige			
FP							FP			
P							P			
							Interferenz			
Leistungs- Scores	Σ DG 1-5					DG 5 – 6			DG 5 – 7	W - F
Fehler- scores		Σ FP		Σ P						Σ In

Wiedererkennungsliste des VLMT aus der Tagtestung:

Stadt	Horn	Neige	Glas	Tiger
Flöte	Treppe	Kakao	Museum	Rampe
Seil	Urlaub	Klee	Form	See
Riese	Tür	Baum	Mauer	Stufe
Zunge	Lampe	Wiese	Sieger	Mund
Gans	Sterne	Wonne	Musik	Geige
Fenster	Beil	Geweih	Regen	Löwe
Licht	Gras	Sonne	Wald	Tee
Hund	Wagen	Pfarrer	Gericht	Land
Reise	Maurer	Mandel	Auto	Mantel

## Testblatt 4: VAT aus der Tagtestung

Name:

Teiln.Nr.:

Datum:

Uhrzeit:

Geb.dat:

Gruppe:

letztes EEG:

Nächtliche, subklin. Sharp Waves:

Teilleistungsstörung:

Visueller Assoziationstest											
	DG 1	DG 2	DG 3	DG 4	DG 5	DG 6		I		DG 7	
Pilz-gelb	Banane	Tisch	Schlüssel	Sonne	Ball	Tisch	Pilz-rot	Banane		R.schirm	
Sonne-blau	Pilz	Katze	Ball	Tasche	Katze	Brille	Sonne-grün	Tisch		Tisch	
Banane-rot	Tasche	Tasche	Pilz	Schlüssel	R.schirm	Tasche	Banane-blau	Pilz		Schlüssel	
Tisch-gelb	R.schirm	Banane	Brille	Banane	Kamm	Banane	Tisch-grün	Ball		Katze	
Ball-blau	Kamm	Brille	R.schirm	Brille	Schlüssel	Katze	Ball-gelb	Schlüssel		Kamm	
Elefant-gelb	Ball	Elefant	Tisch	Elefant	Tisch	Ball	Elefant-rot	Kamm		Ball	
Tasche-grün	Tisch	Ball	Kamm	Tisch	Pilz	Elefant	Tasche-blau	Brille		Brille	
Brille-blau	Schlüssel	Kamm	Tasche	Pilz	Tasche	Schlüssel	Brille-gelb	Elefant		Pilz	
Schlüssel-rot	Sonne	Schlüssel	Katze	Ball	Elefant	Sonne	Schlüssel-grün	Katze		Sonne	
Regenschirm-grün	Elefant	R.schirm	Sonne	R.schirm	Brille	Kamm	Regenschirm-blau	Sonne		Elefant	
Katze-rot	Brille	Sonne	Banane	Katze	Banane	R.schirm	Katze-gelb	R.schirm		Banane	
Kamm-grün	Katze	Pilz	Elefant	Kamm	Sonne	Pilz	Kamm-rot	Tasche		Tasche	
Richtige							Richtige				
FP							FP				
Interferenz											
Leistungs-Scores											
Σ DG 1-5 <input type="text"/> - DG 5 - DG 6 <input type="text"/> DG 5 - DG 7 <input type="text"/>											
Fehler-scores											
Σ FP <input type="text"/> Σ In <input type="text"/>											

## D) Vergleich der Altersverteilung in den beiden Gruppen

Alter (Klassiert)	6 Jahre	7 Jahre	8 Jahre	9 Jahre	10 Jahre
Mann-Whitney-U	12,500	12,500	7,500	10,000	1,000
Wilcoxon-W	27,500	27,500	13,500	25,000	4,000
Z	,000	,000	,000	,000	,000
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
Exakte Signifikanz [2*(1-seitig Sig.)]	1,000 <sup>a</sup>	1,000 <sup>a</sup>	1,000 <sup>a</sup>	1,000 <sup>a</sup>	1,000 <sup>a</sup>

a. Nicht für Bindungen korrigiert

## E) Vergleich der Ergebnisse von Mädchen und Jungen

## E) 1) Ergebnisse von Mädchen und Jungen im VLMT

## E) 1) a) Ergebnisse von männlichen und weiblichen Probanden

## Nachttestung

	VLMT NT SumDg1-5	VLMT NT DgI	VLMT NT Dg7	VLMT NT Dg5-Dg7	VLMT NT Dg7I	VLMT NT Dg7FPI	VLMT NT DgW	VLMT NT DgWI	VLMT NT DgWFPI	VLMT NT DgW-FPI
Mann-Whitney-U	44,500	41,000	50,000	47,000	45,000	45,000	34,000	42,500	34,000	22,000
Wilcoxon-W	99,500	96,000	105,000	102,000	100,000	100,000	89,000	97,500	89,000	77,000
Z	-,416	-,706	,000	-,230	-1,000	-,503	-1,446	-,631	-1,256	-2,184
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,677	,480	1,000	,818	,317	,615	,148	,528	,209	,029
Exakte Signifikanz [2*(1-seitig Sig.)] <sup>b</sup>	,684 <sup>a</sup>	,529 <sup>a</sup>	1,000 <sup>a</sup>	,853 <sup>a</sup>	,739 <sup>a</sup>	,739 <sup>a</sup>	,247 <sup>a</sup>	,579 <sup>a</sup>	,247 <sup>a</sup>	,035 <sup>a</sup>

a. Nicht für Bindungen korrigiert

b. Exakte Signifikanz geteilt durch 2 ergibt die verwendeten p-Werte

## Tagtestung

	VLMT TT SumDg1-5	VLMT TT DgI	VLMT TT Dg7	VLMT TT Dg5-Dg7	VLMT TT Dg7I	VLMT TT Dg7FPI	VLMT TT DgW	VLMT TT DgWI	VLMT TT DgWFPI	VLMT TT DgW-FPI
Mann-Whitney-U	25,000	43,500	33,500	44,000	45,000	47,500	48,500	34,000	43,000	38,000
Wilcoxon-W	80,000	98,500	88,500	99,000	100,000	102,500	103,500	89,000	98,000	93,000
Z	-1,895	-,504	-1,266	-,459	-1,000	-,203	-,117	-1,299	-,540	-,916
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,058	,614	,206	,646	,317	,839	,907	,194	,589	,360
Exakte Signifikanz [2*(1-seitig Sig.)] <sup>b</sup>	,063 <sup>a</sup>	,631 <sup>a</sup>	,218 <sup>a</sup>	,684 <sup>a</sup>	,739 <sup>a</sup>	,853 <sup>a</sup>	,912 <sup>a</sup>	,247 <sup>a</sup>	,631 <sup>a</sup>	,393 <sup>a</sup>

a. Nicht für Bindungen korrigiert

b. Exakte Signifikanz geteilt durch 2 ergibt die verwendeten p-Werte

## E) 1) b) Ergebnisse von männlichen und weiblichen Patienten

## Nachttestung

	VLMT NT SumDg1-5	VLMT NT DgI	VLMT NT Dg7	VLMT NT Dg5-Dg7	VLMT NT Dg7I	VLMT NT Dg7FPI	VLMT NT DgW	VLMT NT DgWI	VLMT NT DgWFPI	VLMT NT DgW-FPI
Mann-Whitney-U	47,000	47,500	49,500	40,000	47,500	43,000	9,500	15,500	14,500	16,000
Wilcoxon-W	113,000	92,500	94,500	106,000	113,500	109,000	30,500	36,500	35,500	37,000
Z	-,191	-,157	,000	-,738	-,219	-,513	-1,388	-,405	-,565	-,321
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,849	,875	1,000	,461	,827	,608	,165	,685	,572	,748
Exakte Signifikanz [2*(1-seitig Sig.)] <sup>b</sup>	,882 <sup>a</sup>	,882 <sup>a</sup>	1,000 <sup>a</sup>	,503 <sup>a</sup>	,882 <sup>a</sup>	,656 <sup>a</sup>	,180 <sup>a</sup>	,699 <sup>a</sup>	,589 <sup>a</sup>	,818 <sup>a</sup>

a. Nicht für Bindungen korrigiert

b. Exakte Signifikanz geteilt durch 2 ergibt die verwendeten p-Werte

## Tagtestung

	VLMT TT SumDg1-5	VLMT TT DgI	VLMT TT Dg7	VLMT TT Dg5-Dg7	VLMT TT Dg7I	VLMT TT Dg7FPI	VLMT TT DgW	VLMT TT DgWI	VLMT TT DgWFPI	VLMT TT DgW-FPI
Mann-Whitney-U	49,500	48,500	43,500	29,000	48,500	38,000	14,000	16,500	9,500	9,000
Wilcoxon-W	94,500	114,500	88,500	95,000	114,500	83,000	35,000	37,500	30,500	30,000
Z	,000	-,079	-,460	-1,575	-,109	-,901	-,647	-,274	-1,383	-1,446
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	1,000	,937	,646	,115	,913	,368	,517	,784	,167	,148
Exakte Signifikanz [2*(1-seitig Sig.)] <sup>b</sup>	1,000 <sup>a</sup>	,941 <sup>a</sup>	,656 <sup>a</sup>	,131 <sup>a</sup>	,941 <sup>a</sup>	,412 <sup>a</sup>	,589 <sup>a</sup>	,818 <sup>a</sup>	,180 <sup>a</sup>	,180 <sup>a</sup>

a. Nicht für Bindungen korrigiert

b. Exakte Signifikanz geteilt durch 2 ergibt die verwendeten p-Werte

## E) 2) Ergebnisse von Mädchen und Jungen im VAT

## E) 2) a) Ergebnisse von männlichen und weiblichen Probanden

## Nachttestung

	VAT NT SumDg1-5	VAT NT DgI	VAT NT Dg7	VAT NT Dg5-Dg7	VAT NT Dg7I	VAT NT Dg7FPI
Mann-Whitney-U	33,000	50,000	49,500	46,500	39,000	49,500
Wilcoxon-W	88,000	105,000	104,500	101,500	94,000	104,500
Z	-1,299	,000	-,043	-,312	-1,037	-,043
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,194	1,000	,966	,755	,300	,966
Exakte Signifikanz [2*(1-seitig Sig.)] <sup>b</sup>	,218 <sup>a</sup>	1,000 <sup>a</sup>	,971 <sup>a</sup>	,796 <sup>a</sup>	,436 <sup>a</sup>	,971 <sup>a</sup>

a. Nicht für Bindungen korrigiert

b. Exakte Signifikanz geteilt durch 2 ergibt die verwendeten p-Werte

## Tagtestung

	VAT TT SumDg1-5	VAT TT DgI	VAT TT Dg7	VAT TT Dg5-Dg7	VAT TT Dg7I	VAT TT Dg7FPI
Mann-Whitney-U	40,000	26,000	38,000	38,000	46,500	38,000
Wilcoxon-W	95,000	81,000	93,000	93,000	101,500	93,000
Z	-,771	-1,841	-,926	-,926	-,273	-,926
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,441	,066	,354	,354	,785	,354
Exakte Signifikanz [2*(1-seitig Sig.)] <sup>b</sup>	,481 <sup>a</sup>	,075 <sup>a</sup>	,393 <sup>a</sup>	,393 <sup>a</sup>	,796 <sup>a</sup>	,393 <sup>a</sup>

a. Nicht für Bindungen korrigiert

b. Exakte Signifikanz geteilt durch 2 ergibt die verwendeten p-Werte

## E) 2) b) Ergebnisse von männlichen und weiblichen Patienten

## Nachttestung

	VAT NT SumDg1-5	VAT NT DgI	VAT NT Dg7	VAT NT Dg5-Dg7	VAT NT Dg7I	VAT NT Dg7FPI
Mann-Whitney-U	43,000	39,500	49,500	42,500	34,500	49,500
Wilcoxon-W	109,000	105,500	94,500	87,500	79,500	94,500
Z	-,496	-,769	,000	-,547	-1,204	,000
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,620	,442	1,000	,584	,228	1,000
Exakte Signifikanz [2*(1-seitig Sig.)] <sup>b</sup>	,656 <sup>a</sup>	,456 <sup>a</sup>	1,000 <sup>a</sup>	,603 <sup>a</sup>	,261 <sup>a</sup>	1,000 <sup>a</sup>

a. Nicht für Bindungen korrigiert

b. Exakte Signifikanz geteilt durch 2 ergibt die verwendeten p-Werte

## Tagtestung

	VAT TT SumDg1-5	VAT TT DgI	VAT TT Dg7	VAT TT Dg5-Dg7	VAT TT Dg7I	VAT TT Dg7FPI
Mann-Whitney-U	41,000	48,500	45,000	46,000	45,500	45,000
Wilcoxon-W	86,000	114,500	90,000	112,000	111,500	111,000
Z	-,652	-,077	-,347	-,270	-,313	-,347
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,514	,939	,728	,787	,754	,728
Exakte Signifikanz [2*(1-seitig Sig.)] <sup>b</sup>	,552 <sup>a</sup>	,941 <sup>a</sup>	,766 <sup>a</sup>	,824 <sup>a</sup>	,766 <sup>a</sup>	,766 <sup>a</sup>

a. Nicht für Bindungen korrigiert

b. Exakte Signifikanz geteilt durch 2 ergibt die verwendeten p-Werte



## Danksagung

An dieser Stelle möchte ich all jenen danken, die mich auf dem steinigen Weg zur fertigen Dissertationsschrift unterstützt haben.

Ich bin Prof. Dr. med. habil. Ulrich Brandl außerordentlich verbunden für die Überlassung eines wunderbaren Themas. Durch seine Geduld, fortwährende Motivation – auch zu größeren Herausforderungen – und Hilfe bei den schriftlichen Unsicherheiten erschien das Ziel nie unerreichbar.

Ich danke dem gesamten Team der Abteilung Neuropädiatrie der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikums Jena für die Unterstützung und Zuarbeit bei der Datenerhebung. Insbesondere sei den Mitarbeitern des EEG-Labors und des SPZ gedankt für die Hilfsbereitschaft und Hinweise bei der Auswahl der Studienteilnehmer.

Dr. rer. nat. Thomas Lehmann bin ich äußerst dankbar für den Beistand bei der Überwindung der Hürde „statistische Auswertung mit SPSS“.

Besonderer Dank gilt ebenfalls meiner Familie und der Familie Franke. Ihre liebevolle Anerkennung und uneingeschränkte Hilfsbereitschaft unterstützten mich maßgeblich bei der Erstellung dieser Schrift.

Die vorliegende Arbeit möchte ich abschließend Peter Franke widmen, der mir nicht nur mit seiner Ausdauer, Disziplin und Gründlichkeit ein leuchtendes Vorbild war. Durch seine beständige konstruktive Kritik hinsichtlich Grammatik, Ausdruck und Verständlichkeit wurde diese Schrift entscheidend von stilistischen Mängeln befreit.

Aber erst mit seiner endlosen Liebe und Geduld half er mir zu jeder Tages- oder auch Nachtzeit meine Zweifel zu überwinden und über mich hinauszuwachsen.

Ich danke dir.

## Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist, ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Prof. Dr. med. U. Brandl, Fr. Dr. Karin Wetzl, Dr. rer. nat. Thomas Lehmann,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

.....  
Ort, Datum, Unterschrift des Verfassers